

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prevenar 13 suspensión inyectable

Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido del serotipo neumocócico 1 <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 3 <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 4 <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 5 <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 6A <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 6B <sup>1</sup>	4.4 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 7F <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 9V <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 14 <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 18C <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 19A <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 19F <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 23F <sup>1</sup>	2,2 µg

<sup>1</sup> Conjugados con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub> y adsorbidos en fosfato de aluminio (0,125 mg de aluminio).

### Excipientes con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

La vacuna es una suspensión homogénea blanca.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes, niños y adolescentes desde 6 semanas hasta 17 años de edad.

Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae* en adultos de  $\geq 18$  años y personas de edad avanzada.

Ver secciones 4.4 y 5.1 para información sobre la protección frente a serotipos neumocócicos específicos.

El uso de Prevenar 13 debe ser determinado en función de las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta el riesgo de la enfermedad invasiva en los diferentes grupos de edad, las patologías de base, así como la variabilidad epidemiológica de los serotipos en las diferentes áreas geográficas.

## 4.2 Posología y forma de administración

Los esquemas de vacunación con Prevenar 13 deben basarse en las recomendaciones oficiales.

### Posología

#### Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad:

Se recomienda que los lactantes que reciban una primera dosis de Prevenar 13 completen la pauta de vacunación con Prevenar 13.

#### Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad:

##### *Serie primaria de tres dosis*

La serie de vacunación recomendada consiste en cuatro dosis de 0,5 ml cada una. En el lactante la serie primaria consiste en tres dosis, administrándose la primera habitualmente a los 2 meses de edad y con un intervalo mínimo de 1 mes entre dosis. La primera dosis puede administrarse desde las seis semanas de edad. Se recomienda una cuarta dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad.

##### *Serie primaria de dos dosis*

Como alternativa, si se administra Prevenar 13 como parte de un programa de vacunación sistemático del lactante, podría administrarse una serie de tres dosis de 0,5 ml cada una. La primera dosis puede administrarse desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis 2 meses después. Se recomienda administrar la tercera dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad (ver sección 5.1).

#### Lactantes y niños $\geq 7$ meses de edad no vacunados previamente:

##### *Lactantes de 7 a 11 meses de edad*

Dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida.

##### *Niños de 12 a 23 meses de edad*

Dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis (ver sección 5.1).

##### *Niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad*

Una dosis única de 0,5 ml.

#### Pauta de vacunación con Prevenar 13 para lactantes y niños vacunados previamente con Prevenar (7-valente) (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*):

Prevenar 13 contiene los mismos 7 serotipos incluidos en Prevenar conjugados con la misma proteína transportadora CRM<sub>197</sub>.

Los lactantes y niños que hayan comenzado la vacunación con Prevenar pueden cambiar a Prevenar 13 en cualquier momento del esquema vacunal.

##### *Niños de 12 a 59 meses de edad completamente inmunizados con Prevenar (7-valente)*

Los niños considerados completamente inmunizados con Prevenar (7-valente) deben recibir una dosis de 0,5 ml de Prevenar 13 para inducir respuesta inmune a los 6 serotipos adicionales. Esta dosis de Prevenar 13 debe administrarse, al menos, 8 semanas después de la última dosis de Prevenar (7-valente) (ver sección 5.1).

##### *Niños y adolescentes de 5 a 17 años de edad*

Los niños de 5 a 17 años de edad pueden recibir una sola dosis de Prevenar 13 si han sido previamente vacunados con una o más dosis de Prevenar. Esta dosis de Prevenar 13 debe ser administrada por lo menos 8 semanas después de la última dosis de Prevenar (7-valente) (ver sección 5.1).

## Adultos de $\geq 18$ años y personas de edad avanzada

Una dosis única.

No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenar 13.

Si la administración de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos se considera apropiada, Prevenar 13 debe administrarse en primer lugar, independientemente del estado previo de vacunación (ver secciones 4.5 y 5.1).

### Forma de administración

La vacuna debe ser administrada por inyección intramuscular. Las zonas preferidas son la cara anterolateral del muslo (músculo vasto lateral) en lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en niños y adultos.

### **4.3   Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o al toxoide diftérico.

Como ocurre con otras vacunas, debe posponerse la administración de Prevenar 13 en pacientes que padezcan enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, no debe retrasarse la vacunación por la presencia de una infección menor, como un resfriado.

### **4.4   Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Prevenar 13 no debe administrarse por vía intravascular.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de métodos adecuados para el tratamiento y supervisión en el caso poco probable de producirse un choque anafiláctico después de la administración de la vacuna.

La vacuna no debe administrarse en inyección intramuscular a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, pero puede ser administrada subcutáneamente si el beneficio potencial claramente superase los riesgos (ver sección 5.1).

Prevenar 13 solamente protegerá frente a los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna, pero no protegerá frente a otros microorganismos causantes de enfermedad invasiva, neumonía u otitis media. Como cualquier vacuna, Prevenar 13 podría no proteger frente a la enfermedad neumocócica a todas las personas que reciban la vacuna. Para obtener información sobre los datos epidemiológicos más recientes de su país, consulte con el organismo nacional competente.

Las personas con deterioro de la respuesta inmune, bien debido al uso de terapias inmunosupresoras, a un defecto genético, a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o a otras causas, pueden presentar una respuesta de anticuerpos reducida tras la inmunización activa.

No se dispone de datos de seguridad o de inmunogenicidad de Prevenar 13 relativos a personas incluidas en grupos específicos de inmunocomprometidos (por ejemplo, disfunción esplénica adquirida o congénita, infección por VIH, neoplasias, trasplante de células madre hematopoyéticas, síndrome nefrótico) por lo que, la vacunación se debe considerar de forma individualizada.

### Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

En los ensayos clínicos, Prevenar 13 indujo una respuesta inmune frente a los 13 serotipos incluidos en la vacuna. La respuesta inmune frente al serotipo 3 tras la dosis de refuerzo no aumentó por encima de los niveles observados después de la serie primaria de vacunación; la relevancia clínica de esta

observación respecto a la inducción de memoria inmunológica frente al serotipo 3 es desconocida (ver sección 5.1).

El porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos funcionales (OPA)  $\geq 1:8$  frente a los serotipos 1, 3 y 5 fue elevado. Sin embargo, los títulos medios geométricos de OPA fueron menores que los observados frente al resto de los serotipos adicionales; se desconoce la relevancia clínica de esta observación para la eficacia protectora (ver sección 5.1).

Datos limitados han demostrado que Prevenar 7-valente (serie primaria de tres dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes que sufren anemia falciforme, con un perfil de seguridad similar al observado en grupos que no pertenecen a la categoría de alto riesgo (ver sección 5.1).

Los niños menores de 2 años deben recibir las series de vacunación con Prevenar 13 adecuadas a su edad (ver sección 4.2). El uso de la vacuna conjugada antineumocócica no reemplaza el uso de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos en niños  $\geq 2$  años de edad con enfermedades (tales como anemia falciforme, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o aquellos que estén inmunocomprometidos) que comportan un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae*. Siempre que esté recomendado, los niños en riesgo  $\geq 24$  meses de edad que ya hayan sido sensibilizados con Prevenar 13 deben recibir la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. El intervalo entre la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (Prevenar 13) y la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos no debe ser inferior a 8 semanas. No hay datos disponibles que indiquen si la administración de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos a niños no primovacunados o a niños primovacunados con Prevenar 13 pudiera producir una hiporrespuesta a dosis futuras de Prevenar 13.

En la administración de la serie de vacunación primaria a recién nacidos muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de gestación), y especialmente a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se debe considerar el riesgo potencial de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Para los serotipos de la vacuna, se espera que la protección frente a la otitis media sea menor que la protección frente a la enfermedad invasiva. Puesto que muchos otros microorganismos aparte de los serotipos neumocócicos presentes en la vacuna pueden causar otitis media, cabe esperar que la protección frente a todas las otitis medias sea baja (ver sección 5.1).

Cuando Prevenar 13 se administra de forma concomitante con Infanrix hexa (DTPa-HB-VPI/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a las observadas con la administración concomitante de Prevenar (7-valente) e Infanrix hexa (ver sección 4.8).

Debe iniciarse un tratamiento antipirético con arreglo a las directrices de tratamiento local en niños con trastornos convulsivos o con antecedentes de convulsiones febriles y en todos los niños que reciban Prevenar 13 simultáneamente con vacunas antitosferínicas de células enteras.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Prevenar 13 puede administrarse de forma concomitante con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, tanto como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tosferina acelular o de células enteras, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomiелitis inactivada, hepatitis B, meningococo del serogrupo C, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela y vacuna antirrotavírica.

##### Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad

No existen datos disponibles sobre la administración concomitante con otras vacunas.

#### Adultos de 18 a 49 años de edad

No existen datos disponibles sobre la administración concomitante con otras vacunas.

#### Adultos de 50 años de edad o mayores

Prevenar 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada (VTI) frente a los virus de la gripe estacional.

En dos estudios realizados en adultos de 50-59 años y a partir de los 65 años, se demostró que Prevenar 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente a los virus de la gripe (VTI). Las respuestas a los tres antígenos de la VTI fueron comparables cuando la VTI se administró sola o cuando se administró de forma concomitante con Prevenar 13.

Cuando Prevenar 13 se administró concomitantemente con la VTI, las respuestas inmunes a Prevenar 13 fueron más bajas en comparación con las obtenidas cuando se administró Prevenar 13 sola. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

No se ha estudiado la administración concomitante con otras vacunas.

Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en distintos lugares de vacunación.

No se ha estudiado la administración concomitante de Prevenar 13 y la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. En los estudios clínicos en los que Prevenar 13 se administró 1 año después de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, las respuestas inmunes fueron más bajas para todos los serotipos en comparación con las obtenidas cuando Prevenar 13 fue administrado a sujetos que no habían sido previamente inmunizados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No se dispone de datos del uso de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en mujeres embarazadas. Por tanto se debe evitar el uso de Prevenar 13 durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente se excreta en la leche humana.

#### Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede.

### **4.8 Reacciones adversas**

En esta sección se enumeran por sistema corporal, en orden decreciente de frecuencia y gravedad para todos los grupos de edad, las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o procedentes de la experiencia postcomercialización. La frecuencia se define de la forma siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Se evaluó la seguridad de la vacuna en diferentes ensayos clínicos controlados en los que se administraron 14.267 dosis a 4.429 lactantes sanos desde 6 semanas de edad en la primera vacunación y desde los 11 a los 16 meses de edad en la dosis de refuerzo. En todos los ensayos en lactantes, Prevenar 13 se administró de forma concomitante con las vacunas pediátricas sistemáticas (ver sección 4.5).

También se evaluó la seguridad en 354 niños no vacunados previamente (de 7 meses a 5 años de edad).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en niños de 6 semanas a 5 años de edad fueron reacciones en el lugar de vacunación, fiebre, irritabilidad, disminución del apetito y aumento y/o disminución del sueño.

En un estudio clínico, en los lactantes vacunados a los 2, 3 y 4 meses de edad se notificaron tasas más altas de fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  entre los lactantes que recibieron Prevenar (7-valente) de forma concomitante con Infanrix hexa (28,3% a 42,3%) que en los lactantes que recibieron Infanrix hexa sola (15,6% a 23,1%). Después de una dosis de refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad, la tasa de fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  fue de 50,0% en niños que recibieron Prevenar (7-valente) e Infanrix hexa al mismo tiempo, en comparación con el 33,6% de los niños que recibieron Infanrix hexa sola. Estas reacciones fueron en su mayoría moderadas (menor o igual a  $39^{\circ}\text{C}$ ) y transitorias.

Se notificó un aumento de las reacciones en el lugar de vacunación en niños mayores de 12 meses en comparación con las tasas observadas en lactantes durante la serie primaria con Prevenar 13.

#### *Reacciones adversas en los ensayos clínicos*

En los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Prevenar 13 fue similar al de Prevenar. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la vacunación en los ensayos clínicos con Prevenar 13:

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo

#### Trastornos del sistema nervioso:

Raras: Convulsiones (incluidas convulsiones febriles); episodio hipotónico de hiporrespuesta

#### Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Disminución del apetito  
Poco frecuentes: Vómitos; diarrea

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: Erupción (rash); urticaria o erupción similar a la urticaria

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Pirexia; irritabilidad; cualquier eritema en el lugar de vacunación, induración/tumefacción o dolor/dolor a la palpación; somnolencia; mala calidad del sueño  
Eritema o induración/tumefacción de 2,5- 7,0 cm en el lugar de vacunación (tras la dosis de refuerzo y en niños mayores [de 2 a 5 años de edad])  
Frecuentes: Pirexia  $> 39^{\circ}\text{C}$ ; alteración del movimiento en el lugar de vacunación (debida al dolor); eritema o induración/tumefacción de 2,5- 7,0 cm en el lugar de vacunación (tras la serie del lactante)  
Poco frecuentes: Eritema o induración/tumefacción  $> 7,0$  cm en el lugar de vacunación; llanto

### *Reacciones adversas en la experiencia postcomercialización con Prevenar 13*

Aunque las siguientes reacciones adversas no se observaron en los ensayos clínicos con Prevenar 13 en lactantes y niños, se consideran reacciones adversas al producto Prevenar 13 ya que fueron notificadas durante la experiencia postcomercialización. Dado que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, las frecuencias no pueden ser determinadas y se consideran desconocidas,

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Linfadenopatía (localizada en la zona del lugar de vacunación)

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido shock; angioedema

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Eritema multiforme

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Urticaria en el lugar de vacunación; dermatitis en el lugar de vacunación; prurito en el lugar de vacunación; rubefacción

#### Información adicional en poblaciones especiales:

Apnea en recién nacidos muy prematuros ( $\leq 28$  semanas de gestación) (ver sección 4.4).

#### Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad

La seguridad se evaluó en 592 niños de 6 a 17 años de edad, 294 niños de 5 a 10 años previamente vacunados con al menos una dosis de Prevenar y 298 niños de 10 a 17 años que no habían recibido una vacuna contra el neumococo.

Las reacciones adversas más frecuentes en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad fueron las siguientes:

#### Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefaleas

#### Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Disminución del apetito

Frecuentes: Vómitos, diarrea

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Erupción (rash); urticaria o erupción similar a la urticaria

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Irritabilidad, eritema en el lugar de vacunación; induración/tumefacción o dolor/dolor a la palpación; somnolencia; sueño deficiente; dolor en el lugar de vacunación (incluyendo alteración del movimiento del brazo)

Frecuentes: Pirexia

Otras reacciones adversas observadas previamente en lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad pueden ser también aplicables a este grupo de edad, pero no se observaron en este estudio posiblemente debido al tamaño pequeño de la muestra.

#### Adultos de $\geq 18$ años y personas de edad avanzada

Se evaluó la seguridad de la vacuna en 6 ensayos clínicos que incluyeron 7.097 adultos en un rango de edad de entre 18 y 95 años. Prevenar 13 se administró a 5.667 adultos; 2.616 (46,2%) de entre 50 y 64



años y 3.051 (53,8%) de 65 años y mayores. De los que recibieron Prevenar 13, 1.916 adultos habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, al menos, 3 años antes del inicio del estudio y 3.751 no habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. Uno de los seis estudios incluyó un grupo de adultos (n = 899) de entre 18 y 49 años de edad que recibieron Prevenar 13 y que no habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos.

Se observó una tendencia hacia una menor frecuencia de reacciones adversas asociada con el aumento de edad. Los adultos de > 65 años de edad (independientemente de su estado de vacunación previo) informaron de menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes, siendo las reacciones adversas generalmente más frecuentes entre los adultos más jóvenes, de entre 18 y 29 años de edad.

En general, las categorías de frecuencia fueron similares en todos los grupos de edad, salvo para los vómitos, que fueron muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) en los adultos de entre 18 y 49 años de edad y frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) en todos los demás grupos de edad, y la pirexia, que fue muy frecuente en los adultos de entre 18 y 29 años de edad y frecuentes en todos los demás grupos de edad. El dolor intenso/dolor a la palpación en el lugar de vacunación y la alteración importante del movimiento del brazo fueron muy frecuentes en los adultos de entre 18 y 39 años y frecuentes en todos los demás grupos de edad.

#### *Reacciones adversas de los ensayos clínicos*

En todos los estudios clínicos, durante los 14 días siguientes a cada vacunación se monitorizaron diariamente las reacciones locales y eventos sistémicos. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la vacunación con Prevenar 13 en adultos:

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: Disminución del apetito

#### Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefaleas

#### Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Diarrea; vómitos (en los adultos de entre 18 y 49 años de edad)

Frecuentes: Vómitos (en los adultos de 50 años y mayores)

Poco frecuentes: Náuseas

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: Erupción (rash)

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Escalofríos; fatiga; eritema en el lugar de vacunación; induración/tumefacción en el lugar de vacunación; dolor/dolor a la palpación en el lugar de la vacunación (dolor intenso/dolor a la palpación en el lugar de la vacunación en los adultos de entre 18 y 39 años de edad); limitación del movimiento del brazo (limitación importante del movimiento del brazo muy frecuente en los adultos de entre 18 y 29 años)

Frecuentes: Pirexia (muy frecuente en los adultos de entre 18 y 29 años de edad)

Poco frecuentes: Linfadenopatía localizada en la zona del lugar de vacunación

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia; mialgia

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de reacciones adversas cuando se administró Prevenar 13 a adultos previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida.

Se observaron frecuencias más altas en algunas reacciones sistémicas monitorizadas cuando se administró Prevenar 13 concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe (VTI) comparado con la vacuna VTI administrada sola (cefalea, escalofríos, rash, disminución del apetito, artralgia y mialgia) o con Prevenar 13 administrado solo (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y artralgia).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**.

### **4.9 Sobredosis**

Debido a su presentación en jeringa precargada, la sobredosis con Prevenar 13 es improbable. Sin embargo, se han notificado casos de sobredosis de Prevenar 13 en lactantes y niños, es decir, dosis posteriores administradas antes del momento recomendado respecto a la dosis previa. En general, los acontecimientos adversos notificados con sobredosis se corresponden con los comunicados con dosis administradas siguiendo el calendario pediátrico recomendado de Prevenar 13.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas antineumocócicas, código ATC: J07AL02

Prevenar 13 contiene los 7 polisacáridos capsulares neumocócicos presentes en Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) más 6 polisacáridos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), todos ellos conjugados con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub>.

#### Carga de enfermedad en lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

A la vista de la vigilancia de serotipos realizada en Europa antes de la introducción de Prevenar, se estima que Prevenar 13 va a cubrir el 73-100% (en función del país) de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños menores de 5 años de edad. En este grupo de edad, los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A representan entre el 15,6% y el 59,7% de las enfermedades invasivas, dependiendo del país, el periodo de tiempo estudiado y el uso de Prevenar.

La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad frecuente de la infancia con diferentes etiologías. Las bacterias pueden ser responsables del 60-70% de los episodios clínicos de OMA. El *S. pneumoniae* es una de las causas más frecuentes de OMA bacteriana en todo el mundo.

Se estima que Prevenar 13 cubre más del 90% de los serotipos causantes de ENI resistente a los antibióticos.

#### Carga de enfermedad en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad

En niños y adolescentes de 6 a 17 años, la incidencia de la enfermedad neumocócica es baja; sin embargo, existe un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en aquellos con comorbilidades.

### Carga de enfermedad en adultos de $\geq 18$ años y personas de edad avanzada

Los adultos con enfermedades concomitantes tienen un mayor riesgo de contraer una enfermedad neumocócica invasiva (ENI). Además, la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) aumenta con la edad en adultos a partir de 50 años. Según datos de vigilancia, tras la introducción de Prevenar pero antes de la introducción de Prevenar 13 en los programas de vacunación sistemática infantil, los serotipos neumocócicos de Prevenar 13 podrían ser responsables de al menos un 50-76% (según el país) de los casos de ENI en los adultos de más de 50 años de edad.

La neumonía bacteriémica, la bacteriemia sin foco y la meningitis son las manifestaciones más frecuentes de ENI en los adultos. Aproximadamente el 80% de los casos de ENI en adultos es neumonía bacteriémica.

### Ensayos clínicos de inmunogenicidad de Prevenar 13 en lactantes, niños y adolescentes

La eficacia protectora de Prevenar 13 frente a la ENI no ha sido estudiada. Como recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS), la evaluación de la eficacia potencial en lactantes y niños pequeños frente a la ENI se ha basado en una comparación de las respuestas inmunes frente a los 7 serotipos comunes compartidos por Prevenar 13 y Prevenar, para los que se ha demostrado eficacia protectora. También se cuantificó la respuesta inmune frente a los 6 serotipos adicionales.

### Respuesta inmune tras la serie primaria de vacunación con tres dosis en el lactante

En diversos países europeos y en Estados Unidos, se han llevado a cabo ensayos clínicos con distintos esquemas vacunales, incluyendo dos ensayos aleatorizados de “no inferioridad” (en Alemania con una serie primaria a los 2, 3 y 4 meses [006] y en Estados Unidos con una serie primaria a los 2, 4 y 6 meses [004]). En estos dos ensayos, la respuesta inmune frente al neumococo fue comparada utilizando un criterio de no inferioridad que incluye el porcentaje de sujetos con una IgG específica frente al polisacárido del serotipo en suero  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  un mes después de la serie primaria y la comparación de las concentraciones medias geométricas de IgG (ELISA CMG); de forma adicional, se compararon los títulos de anticuerpos funcionales (OPA) entre sujetos que recibieron Prevenar 13 y Prevenar. Para los 6 serotipos adicionales, estos valores fueron comparados con la menor respuesta obtenida entre los 7 serotipos comunes hallada en los que recibieron Prevenar.

En la tabla 1 se muestran las comparaciones de la respuesta inmune del ensayo 006 relativas a la no inferioridad, basándose en el porcentaje de lactantes que alcanzaron unas concentraciones de IgG antipolisacárido  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ . Los resultados del ensayo 004 fueron similares. Se demostró la no inferioridad (límite inferior del intervalo de confianza al 95% para la diferencia del porcentaje de respondedores con un título de  $0,35 \mu\text{g/ml}$  entre los grupos  $>-10\%$ ) de Prevenar 13 para los 7 serotipos comunes, excepto para el serotipo 6B en el ensayo 006 y para los serotipos 6B y 9V en el ensayo 004, en los que no se alcanzó por un pequeño margen. Los 7 serotipos comunes cumplieron los criterios preestablecidos de no inferioridad para las CMG de IgG medidas por ELISA. Prevenar 13 indujo unos niveles de anticuerpos comparables, aunque ligeramente menores, a los de Prevenar frente a los 7 serotipos comunes. Se desconoce la importancia clínica de estas diferencias.

Se cumplió la no inferioridad para los 6 serotipos adicionales, basándose en el porcentaje de lactantes que alcanzaron unas concentraciones de anticuerpos  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  y en la comparación de las CMG de IgG mediante ELISA en el ensayo 006, así como para 5 de los 6 serotipos, con la excepción del serotipo 3, en el ensayo 004. Para el serotipo 3, los porcentajes de sujetos vacunados con Prevenar 13 con IgG sérica  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  fueron del 98,2% (ensayo 006) y del 63,5% (ensayo 004).

<b>Tabla 1: Comparación del porcentaje de sujetos que alcanzaron una concentración de anticuerpos IgG antipolisacárido capsular neumocócico <math>\geq 0,35</math> µg/ml después de la dosis 3 de la serie primaria – ensayo 006</b>			
<b>Serotipos</b>	<b>Prevenar 13 % (N = 282-285)</b>	<b>Prevenar 7-valente % (N = 277-279)</b>	<b>Diferencia (IC al 95%)</b>
<b>Serotipos de Prevenar 7-valente</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
<b>Serotipos adicionales de Prevenar 13</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)
*El serotipo de Prevenar con la tasa de respuesta porcentual menor fue el 6B en el ensayo 006 (87,1 %)			

Prevenar 13 indujo anticuerpos funcionales frente a la totalidad de los 13 serotipos vacunales en los ensayos 004 y 006. En cuanto a los 7 serotipos comunes, no hubo diferencias entre los grupos en el porcentaje de sujetos con títulos de OPA  $\geq 1:8$ . Para cada uno de los 7 serotipos comunes,  $> 96\%$  y  $> 90\%$  de los sujetos vacunados con Prevenar 13 alcanzaron un título de OPA  $\geq 1:8$  un mes después de la serie primaria de vacunación en los ensayos 006 y 004, respectivamente.

En cuanto a cada uno de los 6 serotipos adicionales, Prevenar 13 indujo unos títulos de OPA  $\geq 1:8$  en el 91,4% al 100% de los vacunados un mes después de la serie primaria en los ensayos 004/006. Los títulos medios geométricos de anticuerpos funcionales (OPA) frente a los serotipos 1, 3 y 5 fueron menores que los observados frente al resto de serotipos adicionales; se desconoce la relevancia clínica de esta observación para la eficacia protectora.

#### Respuesta inmune tras una serie primaria de vacunación con dos dosis en el lactante

La inmunogenicidad después de dos dosis en lactantes ha sido documentada en cuatro ensayos. El porcentaje de lactantes que alcanzó una concentración de IgG antipolisacárido capsular neumocócico  $\geq 0,35$  µg/ml un mes después de la segunda dosis se halló entre el 79,6% y el 98,5% en 11 de los 13 serotipos vacunales. El porcentaje de lactantes que alcanzó este umbral de concentración de anticuerpos para los serotipos 6B (27,9% a 57,3%) y 23F (55,8% a 68,1%) fue menor en todos los ensayos con una pauta a los 2 y 4 meses de edad, en comparación con el 58,4% para el serotipo 6B y el 68,6% para el serotipo 23F en un ensayo con una pauta a los 3 y 5 meses de edad. Después de la dosis de refuerzo, todos los serotipos vacunales, incluidos 6B y 23F, mostraron respuestas inmunes acordes con una sensibilización adecuada tras una serie primaria con dos dosis. En un ensayo en el Reino Unido, las respuestas de anticuerpos funcionales (OPA) fueron comparables para todos los serotipos, incluidos 6B y 23F, en los grupos de Prevenar y Prevenar 13 tras la serie primaria a los 2 y 4 meses de edad y tras la dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. En cuanto a los sujetos vacunados con Prevenar 13, el porcentaje de respondedores con unos títulos de OPA  $\geq 1:8$  fue de, al menos, el 87% después de la serie primaria, y de, al menos, el 93% después de la dosis de refuerzo. Los títulos medios geométricos de OPA frente a los serotipos 1, 3 y 5 fueron menores que los observados frente a cada uno de los otros serotipos adicionales; se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

### Respuesta inmune tras una dosis de refuerzo después de una serie primaria de vacunación con dos o tres dosis en el lactante

Después de la dosis de refuerzo, las concentraciones de anticuerpos aumentaron en relación con el nivel previo a la dosis de refuerzo para la totalidad de los 13 serotipos. Las concentraciones de anticuerpos después de la dosis de refuerzo frente a 12 serotipos fueron mayores que las alcanzadas tras la serie primaria de vacunación del lactante. Estas observaciones se corresponden con una sensibilización adecuada (inducción de memoria inmunológica). La respuesta inmune frente al serotipo 3 después de la dosis de refuerzo no aumentó por encima de los niveles observados tras la serie primaria de vacunación; se desconoce la relevancia clínica de esta observación respecto a la inducción de memoria inmunológica frente al serotipo 3.

La respuesta de anticuerpos a las dosis de refuerzo después de la serie primaria con dos o tres dosis fue comparable para la totalidad de los 13 serotipos vacunales.

En niños con edades comprendidas entre 7 meses y 5 años, los esquemas de vacunación de recuperación o catch-up adecuados según la edad (tal como se describen en la sección 4.2) dan lugar a respuestas de anticuerpos IgG antipolisacárido capsular frente a cada uno de los 13 serotipos que son, al menos, similares a las obtenidas tras una serie primaria con tres dosis en lactantes.

La persistencia de anticuerpos y memoria inmunológica se evaluaron en un estudio realizado en niños sanos que recibieron una dosis única de Prevenar 13 al menos 2 años después de haber sido previamente inmunizados con 4 dosis de Prevenar, una serie primaria de 3 dosis de Prevenar seguida de Prevenar 13 a los 12 meses de edad o 4 dosis de Prevenar 13.

La dosis única de Prevenar 13, en niños de aproximadamente 3,4 años de edad, independientemente de la historia de vacunación previa con Prevenar o Prevenar 13, indujo una fuerte respuesta de anticuerpos, tanto para los 7 serotipos comunes como para los 6 serotipos adicionales de Prevenar 13.

Desde la introducción de Prevenar 7-valente en el año 2000, los datos de vigilancia de la enfermedad neumocócica no han mostrado que la inmunidad inducida por Prevenar en lactantes haya disminuido con el tiempo.

### Niños de 12 a 59 meses de edad completamente inmunizados con Prevenar (7-valente)

Tras la administración de una dosis única de Prevenar 13 en niños (12-59 meses) considerados totalmente inmunizados con Prevenar (7-valente) (series primarias de 2 ó 3 dosis más un refuerzo), la proporción que alcanzó los niveles séricos de  $\text{IgG} \geq 0.35 \mu\text{g} / \text{ml}$  y los títulos de OPA  $\geq 1:8$  era, al menos, el 90%. Sin embargo, 3 serotipos (serotipos 1, 5 y 6A) de los 6 serotipos adicionales mostraron CMG de IgG y títulos medios geométricos de OPA menores cuando se compararon con niños que habían recibido, al menos, una vacunación previa con Prevenar 13. Se desconoce la relevancia clínica de estos valores menores de CMG de IgG y títulos medios geométricos.

### Niños de 12 a 23 meses no vacunados

Los estudios realizados en niños de 12 a 23 meses no vacunados con Prevenar (7-valente) demostraron que para los serotipos 6B y 23F se requerían dos dosis para alcanzar concentraciones séricas de IgG similares a las inducidas por una serie primaria de 3 dosis en el lactante.

### Niños y adolescentes de 5 a 17 años de edad

En un estudio abierto en 592 niños y adolescentes sanos, incluyendo aquellos con asma (17,4%) que pueden tener predisposición a la infección neumocócica, Prevenar 13 indujo respuestas inmunes frente a los 13 serotipos. Se administró una sola dosis de Prevenar 13 a niños de 5 a 10 años de edad vacunados previamente con al menos 1 dosis de Prevenar, y a los niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad que nunca habían recibido una vacuna antineumocócica.

Tanto en los niños de 5 a 10 años de edad como en los niños y adolescentes de 10 a 17 años, la respuesta inmune a Prevenar 13 no fue inferior a la de Prevenar para los 7 serotipos comunes ni a la de Prevenar 13 para los 6 serotipos adicionales en comparación con la respuesta inmune después de la cuarta dosis en los lactantes vacunados a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad, según lo determinado por la IgG sérica.

En los niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad, los títulos medios geométricos (TMGs) de OPA comparados 1 mes después de la vacunación no fueron inferiores a los TMGs de OPA en el grupo de 5 a 10 años de edad en 12 de los 13 serotipos (excepto el serotipo 3).

#### Respuesta inmune después de la administración subcutánea

Se evaluó la administración subcutánea de Prevenar 13, en un estudio no comparativo, en 185 lactantes y niños sanos japoneses que recibieron 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. El estudio demostró que la seguridad e inmunogenicidad eran generalmente comparables a las observadas en estudios de administración intramuscular.

La Agencia Europea del Medicamento ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Prevenar 13 en uno o más subgrupos de población pediátrica en la enfermedad neumocócica (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

#### Efecto sobre la colonización nasofaríngea

En un estudio de vigilancia en Francia en niños con otitis media aguda, se evaluaron los cambios en la colonización nasofaríngea (NP) de serotipos neumocócicos tras la introducción de Prevenar (7-valente) y, posteriormente, Prevenar 13. Prevenar 13 redujo significativamente la colonización nasofaríngea de los 6 serotipos adicionales (y el serotipo 6C) combinados y de los serotipos individuales 6C, 7F, 19A en comparación con Prevenar. También se observó una reducción de la colonización del serotipo 3 (2,5% versus 1,1%,  $p=0,1$ ). No se observó colonización de los serotipos 1 y 5.

Se ha estudiado el efecto de la vacunación con un conjugado neumocócico sobre la colonización nasofaríngea en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado en niños que recibieron Prevenar 13 o Prevenar (7-valente) a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad en Israel. Prevenar 13 redujo significativamente la nueva adquisición nasofaríngea de los 6 serotipos adicionales (y el serotipo 6C) combinados y los serotipos individuales 1, 6A, 6C, 7F, 19A, en comparación con Prevenar. No se observó reducción en el serotipo 3 y la colonización con el serotipo 5 era demasiado infrecuente para evaluar el impacto. Para 6 de los 7 serotipos comunes restantes, se observaron tasas similares de adquisición nasofaríngea en ambos grupos de vacunas; se observó una reducción significativa del serotipo 19F.

#### Eficacia protectora de Prevenar (vacuna 7-valente) en lactantes y niños

La eficacia de Prevenar 7-valente ha sido evaluada en dos ensayos clínicos importantes —el ensayo *Northern California Kaiser Permanente* (NCKP) y el ensayo *Finnish Otitis Media* (FinOM). Ambos ensayos fueron aleatorizados, doble ciego y controlados con producto activo, en los que se aleatorizó a los lactantes a recibir Prevenar o una vacuna control (NCKP, vacuna frente al meningococo del serogrupo C conjugada con CRM [MnCC]; FinOM, vacuna frente a la hepatitis B) en una serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. Se presentan a continuación (tabla 2) los resultados de eficacia de estos ensayos (frente a enfermedad neumocócica invasiva, neumonía y otitis media aguda).

<b>Tabla 2: Resumen de la eficacia de Prevenar 7-valente<sup>1</sup></b>			
<b>Test</b>	<b>N</b>	<b>EV<sup>2</sup></b>	<b>IC al 95%</b>
NCKP: Enfermedad neumocócica invasiva (ENI) por serotipo vacunal <sup>3</sup>	30.258	97%	85; 100
NCKP: Neumonía clínica con radiografía de tórax anormal	23.746	35%	4; 56
NCKP: Otitis media aguda (OMA) <sup>4</sup>	23.746		
Episodios totales		7%	4; 10
OMA recurrente (3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 1 año)		9%	3; 15
OMA recurrente (5 episodios en 6 meses o 6 episodios en 1 año)		23%	7; 36
Colocación de tubos de timpanostomía		20%	2; 35
FinOM: OMA	1.662		
Episodios totales		6%	-4; 16
Todas las OMA neumocócicas		34%	21; 45
OMA por serotipo vacunal		57%	44; 67
<sup>1</sup> Por protocolo			
<sup>2</sup> Eficacia de la vacuna			
<sup>3</sup> De octubre de 1995 al 20 de abril de 1999			
<sup>4</sup> De octubre de 1995 al 30 de abril de 1998			

### Efectividad de Prevenar (7-valente)

La efectividad de Prevenar 7-valente (efecto directo e indirecto) ha sido evaluada frente a la enfermedad neumocócica en el lactante tanto en programas de vacunación con series primarias con tres dosis como con dos dosis, ambos casos con dosis de refuerzo (tabla 3). Después del amplio uso de Prevenar, la incidencia de ENI se ha reducido de manera uniforme y sustancial. En algunos países se ha comunicado un aumento de la incidencia de casos de ENI causados por serotipos no presentes en Prevenar, tales como los serotipos 1, 7F y 19A. La vigilancia continuará con Prevenar 13 y, a medida que los países actualicen sus datos de vigilancia, podrá cambiar la información de esta tabla.

Basándonos en los sistemas de vigilancia, la efectividad específica de serotipo estimada en el Reino Unido tras 2 dosis en menores de 1 año fue del 66% (-29; 91%) y del 100% (25; 100%) para los serotipos 6B y 23F, respectivamente.

<b>Tabla 3. Resumen de la efectividad de Prevenar 7-valente frente a la enfermedad neumocócica invasiva</b>			
<b>País (año de introducción)</b>	<b>Calendario recomendado</b>	<b>Reducción de la enfermedad, %</b>	<b>IC al 95%</b>
Reino Unido (Inglaterra y Gales) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 meses	<u>Serotipos vacunales:</u> Dos dosis en menores de 1 año: 85%	49; 95%
Estados Unidos (2000)	2, 4, 6, + 12-15 meses	Serotipos vacunales: 98%	97; 99%
Niños < 5 <sup>2</sup> años		Todos los serotipos: 77%	73; 79%
Personas ≥ 65 <sup>3</sup> años		Serotipos vacunales: 76% Todos los serotipos: 38%	NA NA
Canadá (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 meses	Todos los serotipos: 73% <u>Serotipos vacunales:</u> Serie con 2 dosis en lactantes: 99% Calendario completo: 100%	NA 92; 100% 82; 100%
<sup>1</sup> Niños < 2 años de edad. Efectividad de la vacuna calculada hasta junio de 2008 (método de Broome). <sup>2</sup> Datos de 2005. <sup>3</sup> Datos de 2004. <sup>4</sup> Niños < 5 años de edad. De enero de 2005 a diciembre de 2007. Aún no se dispone de la efectividad completa para el calendario sistemático de 2+1.			

La efectividad de Prevenar en un esquema de 3+1 frente a otitis media aguda y neumonía ha sido también observada desde su introducción en un programa de vacunación nacional. En una evaluación retrospectiva de una gran base de datos de seguros en Estados Unidos, las visitas por OMA se redujeron en un 42,7% (intervalo de confianza al 95%: 42,4-43,1%), y las prescripciones por OMA en un 41,9%, en niños menores de 2 años de edad, en comparación con los datos basales anteriores a la autorización (2004 frente a 1997-99). En un análisis similar, las hospitalizaciones y las visitas ambulatorias por neumonía de cualquier causa se redujeron en un 52,4% y en un 41,1%, respectivamente. En cuanto a los acontecimientos identificados específicamente como neumonía neumocócica, las reducciones observadas en las hospitalizaciones y las visitas ambulatorias fueron del 57,6% y el 46,9%, respectivamente, en niños menores de 2 años de edad, en comparación con los datos basales anteriores a la autorización (2004 frente a 1997-99). Aunque no se puede deducir una relación directa causa-efecto a partir de ensayos observacionales de este tipo, estos hallazgos sugieren que Prevenar desempeña un papel importante en la reducción de la carga de la enfermedad mucosal (OMA y neumonía) en la población diana.

#### Datos adicionales de inmunogenicidad de Prevenar (7-valente): niños con anemia falciforme

Se ha investigado la inmunogenicidad de Prevenar en un ensayo abierto, multicéntrico, realizado en 49 lactantes con anemia falciforme. Se vacunó a los niños con Prevenar (3 dosis administradas a partir de los 2 meses de edad, con un mes de separación entre las mismas) y 46 de estos niños también recibieron una vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos a los 15-18 meses de edad. Después de la serie primaria, el 95,6% de los sujetos presentó niveles de anticuerpos de, al menos, 0,35 µg/ml frente a los siete serotipos presentes en Prevenar. Se observó un aumento significativo de las concentraciones de anticuerpos frente a los siete serotipos después de la administración de la vacuna polisacárida, lo que sugiere que la memoria inmunológica fue bien establecida.

#### Estudios de inmunogenicidad en adultos de ≥ 18 años y personas de edad avanzada

En adultos, no se ha definido un umbral de concentración de anticuerpos de IgG específicos de serotipo de los polisacáridos neumocócicos asociado con protección. Para todos los ensayos clínicos pivotaes, se utilizó un ensayo de opsonofagocitosis (OPA) específico de serotipo como una medida subrogada para evaluar la eficacia potencial frente a la enfermedad neumocócica invasiva y la



neumonía. Se calcularon los títulos medios geométricos (TMGs) de OPA medidos un mes después de cada vacunación. Los títulos de OPA se expresaron como el inverso de la dilución de suero más alta que reduce, al menos, el 50% la supervivencia de los neumococos.

Los estudios pivotaes de Prevenar 13 se diseñaron para mostrar que las respuestas de anticuerpos funcionales OPA para los 13 serotipos eran no-inferiores y, para algunos serotipos, superiores a los 12 serotipos en común con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos autorizada [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] un mes después de la administración de la vacuna. La respuesta al serotipo 6A, que es específico de Prevenar 13, se evaluó por demostración de un incremento de 4 veces del título de OPA específico por encima de los niveles previos a la vacunación.

Se llevaron a cabo 5 ensayos clínicos en Europa y Estados Unidos para evaluar la inmunogenicidad de Prevenar 13 en diferentes grupos de edad entre los 18 y los 95 años. Actualmente, los ensayos clínicos con Prevenar 13 proporcionan datos de inmunogenicidad en adultos a partir de los 18 años de edad, incluyendo adultos a partir de los 65 años que habían sido vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, 5 años antes de su inclusión en los estudios. En cada estudio se incluyeron adultos sanos e inmunocompetentes con enfermedades subyacentes estables que se sabe predisponen a los individuos a la infección neumocócica (por ejemplo, enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica incluyendo asma, alteraciones renales, diabetes mellitus y enfermedad hepática crónica incluyendo hepatopatía alcohólica) y adultos con factores de riesgo como fumar o beber alcohol.

La inmunogenicidad y seguridad de Prevenar 13 se ha demostrado en adultos a partir de los 18 años, incluidos aquellos previamente vacunados con una vacuna antineumocócica polisacárida.

*Adultos no vacunados previamente con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos*

En un estudio comparativo directo, llevado a cabo en adultos de 60-64 años, los sujetos recibieron una dosis única de Prevenar 13 o de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. En el mismo estudio, otro grupo de adultos de 50-59 años y otro grupo de adultos de 18-49 años recibió una dosis única de Prevenar 13.

En la Tabla 4 se comparan los títulos medios geométricos (TMGs) de OPA, 1 mes después de la dosis, en adultos de 60-64 años que recibieron una dosis única de Prevenar 13 o de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos y en adultos de 50-59 años que recibieron una dosis única de Prevenar 13.

**Tabla 4: TMGs de OPA en adultos de 60-64 años que recibieron Prevenar 13 o vacuna antineumocócica polisacárida de 23serotipos (PPSV23) y en adultos de 50-59 años con Prevenar 13<sup>a,b,c</sup>**

	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 en	
	50-59 años N=350-384	60-64 años N=359-404	60-64 años N=367-402	50-59 años en relación con 60-64 años		relación con PPSV23, 60-64 años	
Serotipos	TMG	TMG	TMG	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)
1	200	146	104	1.4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1.0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1.4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1.4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1.7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1.6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1.4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1.5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1.6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1.1	(0, 86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1.4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1.2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1.3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

<sup>a</sup> La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.

<sup>b</sup> Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.

<sup>c</sup> Para el serotipo 6A<sup>†</sup>, que es específico de Prevenar 13, una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 2.

En los adultos de 60-64 años, los TMGs de OPA a Prevenar 13 fueron no inferiores a los inducidos con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos para los 12 serotipos comunes a ambas vacunas. Para 9 serotipos, los títulos de OPA fueron superiores de forma estadísticamente significativa en los que recibieron Prevenar 13.

En los adultos de 50-59 años, los TMGs de OPA a los 13 serotipos de Prevenar 13 fueron no inferiores a las respuestas a Prevenar 13 en adultos de 60-64 años. Para 9 serotipos, las respuestas inmunes estuvieron relacionadas con la edad, mostrando respuestas mayores, de forma estadísticamente significativa, los adultos del grupo de 50-59 años que los adultos de 60-64 años.

En todos los adultos a partir de los 50 años que recibieron una dosis única de Prevenar 13, los títulos de OPA al serotipo 6A fueron significativamente superiores que en adultos a partir de los 60 años que recibieron una dosis única de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos.

Un año después de la vacunación con Prevenar 13 los títulos de OPA habían descendido en comparación con los obtenidos un mes después de la vacunación, sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos se mantuvieron más altos que los niveles basales:

	TMGs de OPA - Niveles basales	TMGs de OPA- Niveles un año después de Prevenir 13
Adultos de 50-59 años no previamente vacunados con vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos	5 a 45	20 a 1234
Adultos de 60-64 años no previamente vacunados con vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos	5 a 37	19 a 733

En la tabla 5 se comparan los títulos medios geométricos (TMG) de OPA, un mes después de la dosis única de Prevenir 13 en los adultos de 18-49 años y en los adultos de 60-64 años.

<b>Tabla 5: TMG de OPA en los adultos de 18-49 años y 60-64 años que recibieron Prevenir 13<sup>a,b</sup></b>				
	<b>18-49 años N = 836-866</b>	<b>60-64 años N = 359-404</b>	<b>Adultos de 18-49 años en relación con los adultos de 60-64 años</b>	
<b>Serotipo</b>	TMG <sup>b</sup>	TMG <sup>b</sup>	Cociente de medias geométricas	(IC al 95% <sup>c</sup> )
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31, 5,31)

<sup>a</sup> La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.

<sup>b</sup> Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.

<sup>c</sup> Los intervalos de confianza (IC) del cociente son transformaciones inversas de un intervalo de confianza basado en la distribución t de Student de la diferencia media de los logaritmos de las mediciones.

En los adultos de 18-49 años, los TMG de OPA para los 13 serotipos de Prevenir 13 fueron no inferiores a las respuestas observadas en los adultos de 60-64 años de edad.

Un año después de la vacunación con Prevenir 13, los títulos de OPA habían descendido en comparación con los obtenidos un mes después de la vacunación; sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos se mantuvieron más altos que los niveles basales.

	TMG de OPA - niveles basales	TMG de OPA- niveles un año después de Prevenir 13
Adultos de 18-49 años no vacunados previamente con vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos	5 a 186	23 a 2948

*Adultos previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos*

Las respuestas inmunes a Prevenar 13 y a la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos se compararon en un ensayo directo en adultos a partir de los 70 años de edad, que habían recibido previamente una dosis única de vacuna antineumocócica polisacárida, al menos, 5 años antes de la vacunación del estudio.

En la Tabla 6 se comparan los TMGs de anticuerpos funcionales (OPA) obtenidos 1 mes después de la dosis en adultos a partir de 70 años de edad, previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida que recibieron una dosis única de Prevenar 13 o de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos.

<b>Tabla 6 - TMGs de OPA en adultos a partir de 70 años vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida que recibieron Prevenar 13 o vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (PPSV23)<sup>a,b,c</sup></b>				
	<b>Prevenar 13 N=400-426</b>	<b>PPSV23 N=395-445</b>	<b>TMGs de OPA con Prevenar 13 en relación con PPSV23</b>	
<b>Serotipos</b>	TMG de OPA	TMG de OPA	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A <sup>†</sup>	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)
<sup>a</sup> La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.				
<sup>b</sup> Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.				
<sup>c</sup> Para el serotipo 6A <sup>†</sup> , que es específico de Prevenar 13, una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 2.				

En los adultos vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida, al menos, 5 años antes de su inclusión en el estudio clínico, los TMGs de OPA a Prevenar 13 fueron no inferiores a las respuestas a la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos para los 12 serotipos comunes. Además, en este estudio se demostraron TMGs de OPA superiores, de forma estadísticamente significativa, para 10 de los 12 serotipos comunes. Las respuestas inmunes al serotipo 6A fueron superiores, de forma estadísticamente significativa, tras la vacunación con Prevenar 13 que tras la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos.

Un año después de la vacunación con Prevenar 13 en adultos a partir de los 70 años de edad, que habían sido vacunados previamente con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, al menos, 5 años antes de su inclusión en el estudio, los títulos de OPA habían descendido en comparación con los obtenidos un mes después de la vacunación, sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos se mantuvieron más altos que los niveles basales:

	TMGs de OPA - Niveles basales	TMGs de OPA- Niveles un año después de Prevenar 13
Adultos $\geq$ 70 años vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, al menos, 5 años antes	9 a 122	18 a 381

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se requiere la evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos con Prevenar 13 no revelaron riesgos especiales para los seres humanos según los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis única y a dosis repetidas, tolerancia local y toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

# 6. DATOS FARMACÉUTICOS

## 6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico  
Ácido succínico  
Polisorbato 80  
Agua para preparaciones inyectables

Para el adyuvante, ver sección 2.

## 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

## 6.3 Periodo de validez

3 años

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Prevenar 13 es estable a temperaturas de hasta 25°C durante cuatro días. Pasado este tiempo, Prevenar 13 debe ser utilizado o eliminado. Esta información pretende servir de guía a los profesionales sanitarios en caso de rotura de la cadena de frío.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión inyectable en una jeringa precargada (de vidrio de tipo I) con un tope del émbolo (goma de clorobutilo sin látex) y capuchón protector de la punta (goma de bromobutilo de isopreno sin látex).

Presentaciones de 1 y 10, con o sin aguja, y un estuche múltiple con 5 estuches, cada uno de ellos con 10 jeringas precargadas, con o sin aguja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Durante la conservación, puede observarse un sedimento blanco y un sobrenadante transparente.

La vacuna debe agitarse hasta obtener una suspensión blanca homogénea antes de expeler el aire de la jeringa, y debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y/o variación del aspecto físico antes de la administración. No utilizar si el contenido tiene otro aspecto.

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/590/001  
EU/1/09/590/002  
EU/1/09/590/003  
EU/1/09/590/004  
EU/1/09/590/005  
EU/1/09/590/006

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 9 diciembre 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prevenar 13 suspensión inyectable en vial unidosis  
Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido del serotipo neumocócico 1 <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 3 <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 4 <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 5 <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 6A <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 6B <sup>1</sup>	4.4 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 7F <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 9V <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 14 <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 18C <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 19A <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 19F <sup>1</sup>	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 23F <sup>1</sup>	2,2 µg

<sup>1</sup> Conjugados con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub> y adsorbidos en fosfato de aluminio (0,125 mg de aluminio).

### Excipientes con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en vial unidosis.  
La vacuna es una suspensión homogénea blanca.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes, niños y adolescentes desde 6 semanas hasta 17 años de edad.

Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae* en adultos de  $\geq 18$  años y personas de edad avanzada.

Ver secciones 4.4 y 5.1 para información sobre la protección frente a serotipos neumocócicos específicos.

El uso de Prevenar 13 debe ser determinado en función de las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta el riesgo de la enfermedad invasiva en los diferentes grupos de edad, las patologías de base, así como la variabilidad epidemiológica de los serotipos en las diferentes áreas geográficas.

## 4.2 Posología y forma de administración

Los esquemas de vacunación con Prevenar 13 deben basarse en las recomendaciones oficiales.

### Posología

#### Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad:

Se recomienda que los lactantes que reciban una primera dosis de Prevenar 13 completen la pauta de vacunación con Prevenar 13.

#### Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad:

##### *Serie primaria de tres dosis*

La serie de vacunación recomendada consiste en cuatro dosis de 0,5 ml cada una. En el lactante la serie primaria consiste en tres dosis, administrándose la primera habitualmente a los 2 meses de edad y con un intervalo mínimo de 1 mes entre dosis. La primera dosis puede administrarse desde las seis semanas de edad. Se recomienda una cuarta dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad.

##### *Serie primaria de dos dosis*

Como alternativa, si se administra Prevenar 13 como parte de un programa de vacunación sistemático del lactante, podría administrarse una serie de tres dosis de 0,5 ml cada una. La primera dosis puede administrarse desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis 2 meses después. Se recomienda administrar la tercera dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad (ver sección 5.1).

#### Lactantes y niños $\geq 7$ meses de edad no vacunados previamente:

##### *Lactantes de 7 a 11 meses de edad*

Dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida.

##### *Niños de 12 a 23 meses de edad*

Dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis (ver sección 5.1).

##### *Niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad*

Una dosis única de 0,5 ml.

#### Pauta de vacunación con Prevenar 13 para lactantes y niños vacunados previamente con Prevenar (7-valente) (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*):

Prevenar 13 contiene los mismos 7 serotipos incluidos en Prevenar conjugados con la misma proteína transportadora CRM<sub>197</sub>.

Los lactantes y niños que hayan comenzado la vacunación con Prevenar pueden cambiar a Prevenar 13 en cualquier momento del esquema vacunal.

##### *Niños de 12 a 59 meses de edad completamente inmunizados con Prevenar (7-valente)*

Los niños considerados completamente inmunizados con Prevenar (7-valente) deben recibir una dosis de 0,5 ml de Prevenar 13 para inducir respuesta inmune a los 6 serotipos adicionales. Esta dosis de Prevenar 13 debe administrarse, al menos, 8 semanas después de la última dosis de Prevenar (7-valente) (ver sección 5.1).

##### *Niños y adolescentes de 5 a 17 años de edad*

Los niños de 5 a 17 años de edad pueden recibir una sola dosis de Prevenar 13 si han sido previamente vacunados con una o más dosis de Prevenar. Esta dosis de Prevenar 13 debe ser administrada por lo menos 8 semanas después de la última dosis de Prevenar (7-valente) (ver sección 5.1).



## Adultos de $\geq 18$ años y personas de edad avanzada

Una dosis única.

No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenar 13.

Si la administración de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos se considera apropiada, Prevenar 13 debe administrarse en primer lugar, independientemente del estado previo de vacunación (ver secciones 4.5 y 5.1).

### Forma de administración

La vacuna debe ser administrada por inyección intramuscular. Las zonas preferidas son la cara anterolateral del muslo (músculo vasto lateral) en lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en niños y adultos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o al toxoide diftérico.

Como ocurre con otras vacunas, debe posponerse la administración de Prevenar 13 en pacientes que padezcan enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, no debe retrasarse la vacunación por la presencia de una infección menor, como un resfriado.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Prevenar 13 no debe administrarse por vía intravascular.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de métodos adecuados para el tratamiento y supervisión en el caso poco probable de producirse un choque anafiláctico después de la administración de la vacuna.

La vacuna no debe administrarse en inyección intramuscular a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, pero puede ser administrada subcutáneamente si el beneficio potencial claramente superase los riesgos (ver sección 5.1).

Prevenar 13 solamente protegerá frente a los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna, pero no protegerá frente a otros microorganismos causantes de enfermedad invasiva, neumonía u otitis media. Como cualquier vacuna, Prevenar 13 podría no proteger frente a la enfermedad neumocócica a todas las personas que reciban la vacuna. Para obtener información sobre los datos epidemiológicos más recientes de su país, consulte con el organismo nacional competente.

Las personas con deterioro de la respuesta inmune, bien debido al uso de terapias inmunosupresoras, a un defecto genético, a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o a otras causas, pueden presentar una respuesta de anticuerpos reducida tras la inmunización activa.

No se dispone de datos de seguridad o de inmunogenicidad de Prevenar 13 relativos a personas incluidas en grupos específicos de inmunocomprometidos (por ejemplo, disfunción esplénica adquirida o congénita, infección por VIH, neoplasias, trasplante de células madre hematopoyéticas, síndrome nefrótico) por lo que, la vacunación se debe considerar de forma individualizada.

### Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

En los ensayos clínicos, Prevenar 13 indujo una respuesta inmune frente a los 13 serotipos incluidos en la vacuna. La respuesta inmune frente al serotipo 3 tras la dosis de refuerzo no aumentó por encima de los niveles observados después de la serie primaria de vacunación; la relevancia clínica de esta

observación respecto a la inducción de memoria inmunológica frente al serotipo 3 es desconocida (ver sección 5.1).

El porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos funcionales (OPA)  $\geq 1:8$  frente a los serotipos 1, 3 y 5 fue elevado. Sin embargo, los títulos medios geométricos de OPA fueron menores que los observados frente al resto de los serotipos adicionales; se desconoce la relevancia clínica de esta observación para la eficacia protectora (ver sección 5.1).

Datos limitados han demostrado que Prevenar 7-valente (serie primaria de tres dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes que sufren anemia falciforme, con un perfil de seguridad similar al observado en grupos que no pertenecen a la categoría de alto riesgo (ver sección 5.1).

Los niños menores de 2 años deben recibir las series de vacunación con Prevenar 13 adecuadas a su edad (ver sección 4.2). El uso de la vacuna conjugada antineumocócica no reemplaza el uso de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos en niños  $\geq 2$  años de edad con enfermedades (tales como anemia falciforme, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o aquellos que estén inmunocomprometidos) que comportan un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae*. Siempre que esté recomendado, los niños en riesgo  $\geq 24$  meses de edad que ya hayan sido sensibilizados con Prevenar 13 deben recibir la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. El intervalo entre la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (Prevenar 13) y la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos no debe ser inferior a 8 semanas. No hay datos disponibles que indiquen si la administración de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos a niños no primovacunados o a niños primovacunados con Prevenar 13 pudiera producir una hiporrespuesta a dosis futuras de Prevenar 13.

En la administración de la serie de vacunación primaria a recién nacidos muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de gestación), y especialmente a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se debe considerar el riesgo potencial de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Para los serotipos de la vacuna, se espera que la protección frente a la otitis media sea menor que la protección frente a la enfermedad invasiva. Puesto que muchos otros microorganismos aparte de los serotipos neumocócicos presentes en la vacuna pueden causar otitis media, cabe esperar que la protección frente a todas las otitis medias sea baja (ver sección 5.1).

Cuando Prevenar 13 se administra de forma concomitante con Infanrix hexa (DTPa-HB-VPI/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a las observadas con la administración concomitante de Prevenar (7-valente) e Infanrix hexa (ver sección 4.8).

Debe iniciarse un tratamiento antipirético con arreglo a las directrices de tratamiento local en niños con trastornos convulsivos o con antecedentes de convulsiones febriles y en todos los niños que reciban Prevenar 13 simultáneamente con vacunas antitosferínicas de células enteras.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Prevenar 13 puede administrarse de forma concomitante con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, tanto como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tosferina acelular o de células enteras, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomiелitis inactivada, hepatitis B, meningococo del serogrupo C, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela y vacuna antirrotavírica.

##### Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad

No existen datos disponibles sobre la administración concomitante con otras vacunas.

#### Adultos de 18 a 49 años de edad

No existen datos disponibles sobre la administración concomitante con otras vacunas.

#### Adultos de 50 años de edad o mayores

Prevenar 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada (VTI) frente a los virus de la gripe estacional.

En dos estudios realizados en adultos de 50-59 años y a partir de los 65 años, se demostró que Prevenar 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente a los virus de la gripe (VTI). Las respuestas a los tres antígenos de la VTI fueron comparables cuando la VTI se administró sola o cuando se administró de forma concomitante con Prevenar 13.

Cuando Prevenar 13 se administró concomitantemente con la VTI, las respuestas inmunes a Prevenar 13 fueron más bajas en comparación con las obtenidas cuando se administró Prevenar 13 sola. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

No se ha estudiado la administración concomitante con otras vacunas.

Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en distintos lugares de vacunación.

No se ha estudiado la administración concomitante de Prevenar 13 y la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. En los estudios clínicos en los que Prevenar 13 se administró 1 año después de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, las respuestas inmunes fueron más bajas para todos los serotipos en comparación con las obtenidas cuando Prevenar 13 fue administrado a sujetos que no habían sido previamente inmunizados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No se dispone de datos del uso de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en mujeres embarazadas. Por tanto se debe evitar el uso de Prevenar 13 durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente se excreta en la leche humana.

#### Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede.

### **4.8 Reacciones adversas**

En esta sección se enumeran por sistema corporal, en orden decreciente de frecuencia y gravedad para todos los grupos de edad, las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o procedentes de la experiencia postcomercialización. La frecuencia se define de la forma siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Se evaluó la seguridad de la vacuna en diferentes ensayos clínicos controlados en los que se administraron 14.267 dosis a 4.429 lactantes sanos desde 6 semanas de edad en la primera vacunación y desde los 11 a los 16 meses de edad en la dosis de refuerzo. En todos los ensayos en lactantes, Prevenar 13 se administró de forma concomitante con las vacunas pediátricas sistemáticas (ver sección 4.5).

También se evaluó la seguridad en 354 niños no vacunados previamente (de 7 meses a 5 años de edad).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en niños de 6 semanas a 5 años de edad fueron reacciones en el lugar de vacunación, fiebre, irritabilidad, disminución del apetito y aumento y/o disminución del sueño.

En un estudio clínico, en los lactantes vacunados a los 2, 3 y 4 meses de edad se notificaron tasas más altas de fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  entre los lactantes que recibieron Prevenar (7-valente) de forma concomitante con Infanrix hexa (28,3% a 42,3%) que en los lactantes que recibieron Infanrix hexa sola (15,6% a 23,1%). Después de una dosis de refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad, la tasa de fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  fue de 50,0% en niños que recibieron Prevenar (7-valente) e Infanrix hexa al mismo tiempo, en comparación con el 33,6% de los niños que recibieron Infanrix hexa sola. Estas reacciones fueron en su mayoría moderadas (menor o igual a  $39^{\circ}\text{C}$ ) y transitorias.

Se notificó un aumento de las reacciones en el lugar de vacunación en niños mayores de 12 meses en comparación con las tasas observadas en lactantes durante la serie primaria con Prevenar 13.

#### *Reacciones adversas en los ensayos clínicos*

En los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Prevenar 13 fue similar al de Prevenar. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la vacunación en los ensayos clínicos con Prevenar 13:

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo

#### Trastornos del sistema nervioso:

Raras: Convulsiones (incluidas convulsiones febriles); episodio hipotónico de hiporrespuesta

#### Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Disminución del apetito  
Poco frecuentes: Vómitos; diarrea

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: Erupción (rash); urticaria o erupción similar a la urticaria

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Pirexia; irritabilidad; cualquier eritema en el lugar de vacunación, induración/tumefacción o dolor/dolor a la palpación; somnolencia; mala calidad del sueño  
Eritema o induración/tumefacción de 2,5- 7,0 cm en el lugar de vacunación (tras la dosis de refuerzo y en niños mayores [de 2 a 5 años de edad])  
Frecuentes: Pirexia  $> 39^{\circ}\text{C}$ ; alteración del movimiento en el lugar de vacunación (debida al dolor); eritema o induración/tumefacción de 2,5- 7,0 cm en el lugar de vacunación (tras la serie del lactante)  
Poco frecuentes: Eritema o induración/tumefacción  $> 7,0$  cm en el lugar de vacunación; llanto

### *Reacciones adversas en la experiencia postcomercialización con Prevenar 13*

Aunque las siguientes reacciones adversas no se observaron en los ensayos clínicos con Prevenar 13 en lactantes y niños, se consideran reacciones adversas al producto Prevenar 13 ya que fueron notificadas durante la experiencia postcomercialización. Dado que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, las frecuencias no pueden ser determinadas y se consideran desconocidas,

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Linfadenopatía (localizada en la zona del lugar de vacunación)

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido shock; angioedema

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Eritema multiforme

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Urticaria en el lugar de vacunación; dermatitis en el lugar de vacunación; prurito en el lugar de vacunación; rubefacción

#### Información adicional en poblaciones especiales:

Apnea en recién nacidos muy prematuros ( $\leq 28$  semanas de gestación) (ver sección 4.4).

#### Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad

La seguridad se evaluó en 592 niños de 6 a 17 años de edad, 294 niños de 5 a 10 años previamente vacunados con al menos una dosis de Prevenar y 298 niños de 10 a 17 años que no habían recibido una vacuna contra el neumococo.

Las reacciones adversas más frecuentes en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad fueron las siguientes:

#### Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefaleas

#### Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Disminución del apetito

Frecuentes: Vómitos, diarrea

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Erupción (rash); urticaria o erupción similar a la urticaria

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Irritabilidad, eritema en el lugar de vacunación; induración/tumefacción o dolor/dolor a la palpación; somnolencia; sueño deficiente; dolor en el lugar de vacunación (incluyendo alteración del movimiento del brazo)

Frecuentes: Pirexia

Otras reacciones adversas observadas previamente en lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad pueden ser también aplicables a este grupo de edad, pero no se observaron en este estudio posiblemente debido al tamaño pequeño de la muestra.

#### Adultos de $\geq 18$ años y personas de edad avanzada

Se evaluó la seguridad de la vacuna en 6 ensayos clínicos que incluyeron 7.097 adultos en un rango de edad de entre 18 y 95 años. Prevenar 13 se administró a 5.667 adultos; 2.616 (46,2%) de entre 50 y 64

años y 3.051 (53,8%) de 65 años y mayores. De los que recibieron Prevenar 13, 1.916 adultos habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, al menos, 3 años antes del inicio del estudio y 3.751 no habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. Uno de los seis estudios incluyó un grupo de adultos (n = 899) de entre 18 y 49 años de edad que recibieron Prevenar 13 y que no habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos.

Se observó una tendencia hacia una menor frecuencia de reacciones adversas asociada con el aumento de edad. Los adultos de > 65 años de edad (independientemente de su estado de vacunación previo) informaron de menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes, siendo las reacciones adversas generalmente más frecuentes entre los adultos más jóvenes, de entre 18 y 29 años de edad.

En general, las categorías de frecuencia fueron similares en todos los grupos de edad, salvo para los vómitos, que fueron muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) en los adultos de entre 18 y 49 años de edad y frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) en todos los demás grupos de edad, y la pirexia, que fue muy frecuente en los adultos de entre 18 y 29 años de edad y frecuentes en todos los demás grupos de edad. El dolor intenso/dolor a la palpación en el lugar de vacunación y la alteración importante del movimiento del brazo fueron muy frecuentes en los adultos entre 18 y 39 años y frecuentes en todos los demás grupos de edad.

#### *Reacciones adversas de los ensayos clínicos*

En todos los estudios clínicos, durante los 14 días siguientes a cada vacunación se monitorizaron diariamente las reacciones locales y eventos sistémicos. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la vacunación con Prevenar 13 en adultos:

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: Disminución del apetito

#### Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefaleas

#### Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Diarrea; vómitos (en los adultos de entre 18 y 49 años de edad)

Frecuentes: Vómitos (en los adultos de 50 años y mayores)

Poco frecuentes: Náuseas

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: Erupción (rash)

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Escalofríos; fatiga; eritema en el lugar de vacunación; induración/tumefacción en el lugar de vacunación; dolor/dolor a la palpación en el lugar de la vacunación (dolor intenso/dolor a la palpación en el lugar de la vacunación en los adultos de entre 18 y 39 años de edad); limitación del movimiento del brazo (limitación importante del movimiento del brazo muy frecuente en los adultos de entre 18 y 29 años)

Frecuentes: Pirexia (muy frecuente en los adultos de entre 18 y 29 años de edad)

Poco frecuentes: Linfadenopatía localizada en la zona del lugar de vacunación

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia; mialgia

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de reacciones adversas cuando se administró Prevenar 13 a adultos previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida.

Se observaron frecuencias más altas en algunas reacciones sistémicas monitorizadas cuando se administró Prevenar 13 concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe (VTI) comparado con la vacuna VTI administrada sola (cefalea, escalofríos, rash, disminución del apetito, artralgia y mialgia) o con Prevenar 13 administrado solo (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y artralgia).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**.

### **4.9 Sobredosis**

Debido a su presentación en vial unidosis, la sobredosis con Prevenar 13 es improbable. Sin embargo, se han notificado casos de sobredosis de Prevenar 13 en lactantes y niños, es decir, dosis posteriores administradas antes del momento recomendado respecto a la dosis previa. En general, los acontecimientos adversos notificados con sobredosis se corresponden con los comunicados con dosis administradas siguiendo el calendario pediátrico recomendado de Prevenar 13.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas antineumocócicas, código ATC: J07AL02

Prevenar 13 contiene los 7 polisacáridos capsulares neumocócicos presentes en Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) más 6 polisacáridos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), todos ellos conjugados con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub>.

#### Carga de enfermedad en lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

A la vista de la vigilancia de serotipos realizada en Europa antes de la introducción de Prevenar, se estima que Prevenar 13 va a cubrir el 73-100% (en función del país) de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños menores de 5 años de edad. En este grupo de edad, los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A representan entre el 15,6% y el 59,7% de las enfermedades invasivas, dependiendo del país, el periodo de tiempo estudiado y el uso de Prevenar.

La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad frecuente de la infancia con diferentes etiologías. Las bacterias pueden ser responsables del 60-70% de los episodios clínicos de OMA. El *S. pneumoniae* es una de las causas más frecuentes de OMA bacteriana en todo el mundo.

Se estima que Prevenar 13 cubre más del 90% de los serotipos causantes de ENI resistente a los antibióticos.

#### Carga de enfermedad en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad

En niños y adolescentes de 6 a 17 años, la incidencia de la enfermedad neumocócica es baja; sin embargo, existe un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en aquellos con comorbilidades.

### Carga de enfermedad en adultos de $\geq 18$ años y personas de edad avanzada

Los adultos con enfermedades concomitantes tienen un mayor riesgo de contraer una enfermedad neumocócica invasiva (ENI). Además, la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) aumenta con la edad en adultos a partir de 50 años. Según datos de vigilancia, tras la introducción de Prevenar pero antes de la introducción de Prevenar 13 en los programas de vacunación sistemática infantil, los serotipos neumocócicos de Prevenar 13 podrían ser responsables de al menos un 50-76% (según el país) de los casos de ENI en los adultos de más de 50 años de edad.

La neumonía bacteriémica, la bacteriemia sin foco y la meningitis son las manifestaciones más frecuentes de ENI en los adultos. Aproximadamente el 80% de los casos de ENI en los adultos es neumonía bacteriémica.

### Ensayos clínicos de inmunogenicidad de Prevenar 13 en lactantes, niños y adolescentes

La eficacia protectora de Prevenar 13 frente a la ENI no ha sido estudiada. Como recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS), la evaluación de la eficacia potencial en lactantes y niños pequeños frente a la ENI se ha basado en una comparación de las respuestas inmunes frente a los 7 serotipos comunes compartidos por Prevenar 13 y Prevenar, para los que se ha demostrado eficacia protectora. También se cuantificó la respuesta inmune frente a los 6 serotipos adicionales.

### Respuesta inmune tras la serie primaria de vacunación con tres dosis en el lactante

En diversos países europeos y en Estados Unidos, se han llevado a cabo ensayos clínicos con distintos esquemas vacunales, incluyendo dos ensayos aleatorizados de “no inferioridad” (en Alemania con una serie primaria a los 2, 3 y 4 meses [006] y en Estados Unidos con una serie primaria a los 2, 4 y 6 meses [004]). En estos dos ensayos, la respuesta inmune frente al neumococo fue comparada utilizando un criterio de no inferioridad que incluye el porcentaje de sujetos con una IgG específica frente al polisacárido del serotipo en suero  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  un mes después de la serie primaria y la comparación de las concentraciones medias geométricas de IgG (ELISA CMG); de forma adicional, se compararon los títulos de anticuerpos funcionales (OPA) entre sujetos que recibieron Prevenar 13 y Prevenar. Para los 6 serotipos adicionales, estos valores fueron comparados con la menor respuesta obtenida entre los 7 serotipos comunes hallada en los que recibieron Prevenar.

En la tabla 1 se muestran las comparaciones de la respuesta inmune del ensayo 006 relativas a la no inferioridad, basándose en el porcentaje de lactantes que alcanzaron unas concentraciones de IgG antipolisacárido  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ . Los resultados del ensayo 004 fueron similares. Se demostró la no inferioridad (límite inferior del intervalo de confianza al 95% para la diferencia del porcentaje de respondedores con un título de  $0,35$   $\mu\text{g/ml}$  entre los grupos  $>-10\%$ ) de Prevenar 13 para los 7 serotipos comunes, excepto para el serotipo 6B en el ensayo 006 y para los serotipos 6B y 9V en el ensayo 004, en los que no se alcanzó por un pequeño margen. Los 7 serotipos comunes cumplieron los criterios preestablecidos de no inferioridad para las CMG de IgG medidas por ELISA. Prevenar 13 indujo unos niveles de anticuerpos comparables, aunque ligeramente menores, a los de Prevenar frente a los 7 serotipos comunes. Se desconoce la importancia clínica de estas diferencias.

Se cumplió la no inferioridad para los 6 serotipos adicionales, basándose en el porcentaje de lactantes que alcanzaron unas concentraciones de anticuerpos  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  y en la comparación de las CMG de IgG mediante ELISA en el ensayo 006, así como para 5 de los 6 serotipos, con la excepción del serotipo 3, en el ensayo 004. Para el serotipo 3, los porcentajes de sujetos vacunados con Prevenar 13 con IgG sérica  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  fueron del 98,2% (ensayo 006) y del 63,5% (ensayo 004).



<b>Tabla 1: Comparación del porcentaje de sujetos que alcanzaron una concentración de anticuerpos IgG antipolisacárido capsular neumocócico <math>\geq 0,35</math> µg/ml después de la dosis 3 de la serie primaria – ensayo 006</b>			
<b>Serotipos</b>	<b>Prevenar 13 % (N = 282-285)</b>	<b>Prevenar 7-valente % (N = 277-279)</b>	<b>Diferencia (IC al 95%)</b>
<b>Serotipos de Prevenar 7-valente</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
<b>Serotipos adicionales de Prevenar 13</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)
*El serotipo de Prevenar con la tasa de respuesta porcentual menor fue el 6B en el ensayo 006 (87,1 %)			

Prevenar 13 indujo anticuerpos funcionales frente a la totalidad de los 13 serotipos vacunales en los ensayos 004 y 006. En cuanto a los 7 serotipos comunes, no hubo diferencias entre los grupos en el porcentaje de sujetos con títulos de OPA  $\geq 1:8$ . Para cada uno de los 7 serotipos comunes,  $> 96\%$  y  $> 90\%$  de los sujetos vacunados con Prevenar 13 alcanzaron un título de OPA  $\geq 1:8$  un mes después de la serie primaria de vacunación en los ensayos 006 y 004, respectivamente.

En cuanto a cada uno de los 6 serotipos adicionales, Prevenar 13 indujo unos títulos de OPA  $\geq 1:8$  en el 91,4% al 100% de los vacunados un mes después de la serie primaria en los ensayos 004/006. Los títulos medios geométricos de anticuerpos funcionales (OPA) frente a los serotipos 1, 3 y 5 fueron menores que los observados frente al resto de serotipos adicionales; se desconoce la relevancia clínica de esta observación para la eficacia protectora.

#### Respuesta inmune tras una serie primaria de vacunación con dos dosis en el lactante

La inmunogenicidad después de dos dosis en lactantes ha sido documentada en cuatro ensayos. El porcentaje de lactantes que alcanzó una concentración de IgG antipolisacárido capsular neumocócico  $\geq 0,35$  µg/ml un mes después de la segunda dosis se halló entre el 79,6% y el 98,5% en 11 de los 13 serotipos vacunales. El porcentaje de lactantes que alcanzó este umbral de concentración de anticuerpos para los serotipos 6B (27,9% a 57,3%) y 23F (55,8% a 68,1%) fue menor en todos los ensayos con una pauta a los 2 y 4 meses de edad, en comparación con el 58,4% para el serotipo 6B y el 68,6% para el serotipo 23F en un ensayo con una pauta a los 3 y 5 meses de edad. Después de la dosis de refuerzo, todos los serotipos vacunales, incluidos 6B y 23F, mostraron respuestas inmunes acordes con una sensibilización adecuada tras una serie primaria con dos dosis. En un ensayo en el Reino Unido, las respuestas de anticuerpos funcionales (OPA) fueron comparables para todos los serotipos, incluidos 6B y 23F, en los grupos de Prevenar y Prevenar 13 tras la serie primaria a los 2 y 4 meses de edad y tras la dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. En cuanto a los sujetos vacunados con Prevenar 13, el porcentaje de respondedores con unos títulos de OPA  $\geq 1:8$  fue de, al menos, el 87% después de la serie primaria, y de, al menos, el 93% después de la dosis de refuerzo. Los títulos medios geométricos de OPA frente a los serotipos 1, 3 y 5 fueron menores que los observados frente a cada uno de los otros serotipos adicionales; se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

### Respuesta inmune tras una dosis de refuerzo después de una serie primaria de vacunación con dos o tres dosis en el lactante

Después de la dosis de refuerzo, las concentraciones de anticuerpos aumentaron en relación con el nivel previo a la dosis de refuerzo para la totalidad de los 13 serotipos. Las concentraciones de anticuerpos después de la dosis de refuerzo frente a 12 serotipos fueron mayores que las alcanzadas tras la serie primaria de vacunación del lactante. Estas observaciones se corresponden con una sensibilización adecuada (inducción de memoria inmunológica). La respuesta inmune frente al serotipo 3 después de la dosis de refuerzo no aumentó por encima de los niveles observados tras la serie primaria de vacunación; se desconoce la relevancia clínica de esta observación respecto a la inducción de memoria inmunológica frente al serotipo 3.

La respuesta de anticuerpos a las dosis de refuerzo después de la serie primaria con dos o tres dosis fue comparable para la totalidad de los 13 serotipos vacunales.

En niños con edades comprendidas entre 7 meses y 5 años, los esquemas de vacunación de recuperación o catch-up adecuados según la edad (tal como se describen en la sección 4.2) dan lugar a respuestas de anticuerpos IgG antipolisacárido capsular frente a cada uno de los 13 serotipos que son, al menos, similares a las obtenidas tras una serie primaria con tres dosis en lactantes.

La persistencia de anticuerpos y memoria inmunológica se evaluaron en un estudio realizado en niños sanos que recibieron una dosis única de Prevenar 13 al menos 2 años después de haber sido previamente inmunizados con 4 dosis de Prevenar, una serie primaria de 3 dosis de Prevenar seguida de Prevenar 13 a los 12 meses de edad o 4 dosis de Prevenar 13.

La dosis única de Prevenar 13, en niños de aproximadamente 3,4 años de edad, independientemente de la historia de vacunación previa con Prevenar o Prevenar 13, indujo una fuerte respuesta de anticuerpos, tanto para los 7 serotipos comunes como para los 6 serotipos adicionales de Prevenar 13.

Desde la introducción de Prevenar 7-valente en el año 2000, los datos de vigilancia de la enfermedad neumocócica no han mostrado que la inmunidad inducida por Prevenar en lactantes haya disminuido con el tiempo.

### Niños de 12 a 59 meses de edad completamente inmunizados con Prevenar (7-valente)

Tras la administración de una dosis única de Prevenar 13 en niños (12-59 meses) considerados totalmente inmunizados con Prevenar (7-valente) (series primarias de 2 ó 3 dosis más un refuerzo), la proporción que alcanzó los niveles séricos de  $\text{IgG} \geq 0.35 \mu\text{g} / \text{ml}$  y los títulos de  $\text{OPA} \geq 1:8$  era, al menos, el 90%. Sin embargo, 3 serotipos (serotipos 1, 5 y 6A) de los 6 serotipos adicionales mostraron CMG de IgG y títulos medios geométricos de OPA menores cuando se compararon con niños que habían recibido, al menos, una vacunación previa con Prevenar 13. Se desconoce la relevancia clínica de estos valores menores de CMG de IgG y títulos medios geométricos.

### Niños de 12 a 23 meses no vacunados

Los estudios realizados en niños de 12 a 23 meses no vacunados con Prevenar (7-valente) demostraron que para los serotipos 6B y 23F se requerían dos dosis para alcanzar concentraciones séricas de IgG similares a las inducidas por una serie primaria de 3 dosis en el lactante.

### Niños y adolescentes de 5 a 17 años de edad

En un estudio abierto en 592 niños y adolescentes sanos, incluyendo aquellos con asma (17,4%) que pueden tener predisposición a la infección neumocócica, Prevenar 13 indujo respuestas inmunes frente a los 13 serotipos. Se administró una sola dosis de Prevenar 13 a niños de 5 a 10 años de edad vacunados previamente con al menos 1 dosis de Prevenar, y a los niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad que nunca habían recibido una vacuna antineumocócica.

Tanto en los niños de 5 a 10 años de edad como en los niños y adolescentes de 10 a 17 años, la respuesta inmune a Prevenar 13 no fue inferior a la de Prevenar para los 7 serotipos comunes ni a la de Prevenar 13 para los 6 serotipos adicionales en comparación con la respuesta inmune después de la cuarta dosis en los lactantes vacunados a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad, según lo determinado por la IgG sérica.

En los niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad, los títulos medios geométricos (TMGs) de OPA comparados 1 mes después de la vacunación no fueron inferiores a los TMGs de OPA en el grupo de 5 a 10 años de edad en 12 de los 13 serotipos (excepto el serotipo 3).

#### Respuesta inmune después de la administración subcutánea

Se evaluó la administración subcutánea de Prevenar 13, en un estudio no comparativo, en 185 lactantes y niños sanos japoneses que recibieron 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. El estudio demostró que la seguridad e inmunogenicidad eran generalmente comparables a las observadas en estudios de administración intramuscular.

La Agencia Europea del Medicamento ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Prevenar 13 en uno o más subgrupos de población pediátrica en la enfermedad neumocócica (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

#### Efecto sobre la colonización nasofaríngea

En un estudio de vigilancia en Francia en niños con otitis media aguda, se evaluaron los cambios en la colonización nasofaríngea (NP) de serotipos neumocócicos tras la introducción de Prevenar (7-valente) y, posteriormente, Prevenar 13. Prevenar 13 redujo significativamente la colonización nasofaríngea de los 6 serotipos adicionales (y el serotipo 6C) combinados y de los serotipos individuales 6C, 7F, 19A en comparación con Prevenar. También se observó una reducción de la colonización del serotipo 3 (2,5% versus 1,1%,  $p=0,1$ ). No se observó colonización de los serotipos 1 y 5.

Se ha estudiado el efecto de la vacunación con un conjugado neumocócico sobre la colonización nasofaríngea en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado en niños que recibieron Prevenar 13 o Prevenar (7-valente) a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad en Israel. Prevenar 13 redujo significativamente la nueva adquisición nasofaríngea de los 6 serotipos adicionales (y el serotipo 6C) combinados y los serotipos individuales 1, 6A, 6C, 7F, 19A, en comparación con Prevenar. No se observó reducción en el serotipo 3 y la colonización con el serotipo 5 era demasiado infrecuente para evaluar el impacto. Para 6 de los 7 serotipos comunes restantes, se observaron tasas similares de adquisición nasofaríngea en ambos grupos de vacunas; se observó una reducción significativa del serotipo 19F.

#### Eficacia protectora de Prevenar (vacuna 7-valente) en lactantes y niños

La eficacia de Prevenar 7-valente ha sido evaluada en dos ensayos clínicos importantes —el ensayo *Northern California Kaiser Permanente* (NCKP) y el ensayo *Finnish Otitis Media* (FinOM). Ambos ensayos fueron aleatorizados, doble ciego y controlados con producto activo, en los que se aleatorizó a los lactantes a recibir Prevenar o una vacuna control (NCKP, vacuna frente al meningococo del serogrupo C conjugada con CRM [MnCC]; FinOM, vacuna frente a la hepatitis B) en una serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. Se presentan a continuación (tabla 2) los resultados de eficacia de estos ensayos (frente a enfermedad neumocócica invasiva, neumonía y otitis media aguda).

<b>Tabla 2: Resumen de la eficacia de Prevenar 7-valente<sup>1</sup></b>			
<b>Test</b>	<b>N</b>	<b>EV<sup>2</sup></b>	<b>IC al 95%</b>
NCKP: Enfermedad neumocócica invasiva (ENI) por serotipo vacunal <sup>3</sup>	30.258	97%	85; 100
NCKP: Neumonía clínica con radiografía de tórax anormal	23.746	35%	4; 56
NCKP: Otitis media aguda (OMA) <sup>4</sup>	23.746		
Episodios totales		7%	4; 10
OMA recurrente (3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 1 año)		9%	3; 15
OMA recurrente (5 episodios en 6 meses o 6 episodios en 1 año)		23%	7; 36
Colocación de tubos de timpanostomía		20%	2; 35
FinOM: OMA	1.662		
Episodios totales		6%	-4; 16
Todas las OMA neumocócicas		34%	21; 45
OMA por serotipo vacunal		57%	44; 67
<sup>1</sup> Por protocolo			
<sup>2</sup> Eficacia de la vacuna			
<sup>3</sup> De octubre de 1995 al 20 de abril de 1999			
<sup>4</sup> De octubre de 1995 al 30 de abril de 1998			

### Efectividad de Prevenar (7-valente)

La efectividad de Prevenar 7-valente (efecto directo e indirecto) ha sido evaluada frente a la enfermedad neumocócica en el lactante tanto en programas de vacunación con series primarias con tres dosis como con dos dosis, ambos casos con dosis de refuerzo (tabla 3). Después del amplio uso de Prevenar, la incidencia de ENI se ha reducido de manera uniforme y sustancial. En algunos países se ha comunicado un aumento de la incidencia de casos de ENI causados por serotipos no presentes en Prevenar, tales como los serotipos 1, 7F y 19A. La vigilancia continuará con Prevenar 13 y, a medida que los países actualicen sus datos de vigilancia, podrá cambiar la información de esta tabla.

Basándonos en los sistemas de vigilancia, la efectividad específica de serotipo estimada en el Reino Unido tras 2 dosis en menores de 1 año fue del 66% (-29; 91%) y del 100% (25; 100%) para los serotipos 6B y 23F, respectivamente.

<b>Tabla 3. Resumen de la efectividad de Prevenar 7-valente frente a la enfermedad neumocócica invasiva</b>			
<b>País (año de introducción)</b>	<b>Calendario recomendado</b>	<b>Reducción de la enfermedad, %</b>	<b>IC al 95%</b>
Reino Unido (Inglaterra y Gales) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 meses	<u>Serotipos vacunales:</u> Dos dosis en menores de 1 año: 85%	49; 95%
Estados Unidos (2000)	2, 4, 6, + 12-15 meses	Serotipos vacunales: 98% Todos los serotipos: 77%	97; 99% 73; 79%
Niños < 5 <sup>2</sup> años		Serotipos vacunales: 76% Todos los serotipos: 38%	NA NA
Personas ≥ 65 <sup>3</sup> años		Todos los serotipos: 73% <u>Serotipos vacunales:</u> Serie con 2 dosis en lactantes: 99% Calendario completo: 100%	NA 92; 100% 82; 100%
Canadá (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 meses		
<sup>1</sup> Niños < 2 años de edad. Efectividad de la vacuna calculada hasta junio de 2008 (método de Broome). <sup>2</sup> Datos de 2005. <sup>3</sup> Datos de 2004. <sup>4</sup> Niños < 5 años de edad. De enero de 2005 a diciembre de 2007. Aún no se dispone de la efectividad completa para el calendario sistemático de 2+1.			

La efectividad de Prevenar en un esquema de 3+1 frente a otitis media aguda y neumonía ha sido también observada desde su introducción en un programa de vacunación nacional. En una evaluación retrospectiva de una gran base de datos de seguros en Estados Unidos, las visitas por OMA se redujeron en un 42,7% (intervalo de confianza al 95%: 42,4-43,1%), y las prescripciones por OMA en un 41,9%, en niños menores de 2 años de edad, en comparación con los datos basales anteriores a la autorización (2004 frente a 1997-99). En un análisis similar, las hospitalizaciones y las visitas ambulatorias por neumonía de cualquier causa se redujeron en un 52,4% y en un 41,1%, respectivamente. En cuanto a los acontecimientos identificados específicamente como neumonía neumocócica, las reducciones observadas en las hospitalizaciones y las visitas ambulatorias fueron del 57,6% y el 46,9%, respectivamente, en niños menores de 2 años de edad, en comparación con los datos basales anteriores a la autorización (2004 frente a 1997-99). Aunque no se puede deducir una relación directa causa-efecto a partir de ensayos observacionales de este tipo, estos hallazgos sugieren que Prevenar desempeña un papel importante en la reducción de la carga de la enfermedad mucosal (OMA y neumonía) en la población diana.

#### Datos adicionales de inmunogenicidad de Prevenar (7-valente): niños con anemia falciforme

Se ha investigado la inmunogenicidad de Prevenar en un ensayo abierto, multicéntrico, realizado en 49 lactantes con anemia falciforme. Se vacunó a los niños con Prevenar (3 dosis administradas a partir de los 2 meses de edad, con un mes de separación entre las mismas) y 46 de estos niños también recibieron una vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos a los 15-18 meses de edad. Después de la serie primaria, el 95,6% de los sujetos presentó niveles de anticuerpos de, al menos, 0,35 µg/ml frente a los siete serotipos presentes en Prevenar. Se observó un aumento significativo de las concentraciones de anticuerpos frente a los siete serotipos después de la administración de la vacuna polisacárida, lo que sugiere que la memoria inmunológica fue bien establecida.

#### Estudios de inmunogenicidad en adultos de ≥ 18 años y personas de edad avanzada

En adultos, no se ha definido un umbral de concentración de anticuerpos de IgG específicos de serotipo de los polisacáridos neumocócicos asociado con protección. Para todos los ensayos clínicos pivotaes, se utilizó un ensayo de opsonofagocitosis (OPA) específico de serotipo como una medida subrogada para evaluar la eficacia potencial frente a la enfermedad neumocócica invasiva y la

neumonía. Se calcularon los títulos medios geométricos (TMGs) de OPA medidos un mes después de cada vacunación. Los títulos de OPA se expresaron como el inverso de la dilución de suero más alta que reduce, al menos, el 50% la supervivencia de los neumococos.

Los estudios pivotaes de Prevenar 13 se diseñaron para mostrar que las respuestas de anticuerpos funcionales OPA para los 13 serotipos eran no-inferiores y, para algunos serotipos, superiores a los 12 serotipos en común con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos autorizada [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] un mes después de la administración de la vacuna. La respuesta al serotipo 6A, que es específico de Prevenar 13, se evaluó por demostración de un incremento de 4 veces del título de OPA específico por encima de los niveles previos a la vacunación.

Se llevaron a cabo 5 ensayos clínicos en Europa y Estados Unidos para evaluar la inmunogenicidad de Prevenar 13 en diferentes grupos de edad entre los 18 y los 95 años. Actualmente, los ensayos clínicos con Prevenar 13 proporcionan datos de inmunogenicidad en adultos a partir de los 18 años de edad, incluyendo adultos a partir de los 65 años que habían sido vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, 5 años antes de su inclusión en los estudios. En cada estudio se incluyeron adultos sanos e inmunocompetentes con enfermedades subyacentes estables que se sabe predisponen a los individuos a la infección neumocócica (por ejemplo, enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica incluyendo asma, alteraciones renales, diabetes mellitus y enfermedad hepática crónica incluyendo hepatopatía alcohólica) y adultos con factores de riesgo como fumar o beber alcohol.

La inmunogenicidad y seguridad de Prevenar 13 se ha demostrado en adultos a partir de los 18 años, incluidos aquellos previamente vacunados con una vacuna antineumocócica polisacárida.

*Adultos no vacunados previamente con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos*

En un estudio comparativo directo, llevado a cabo en adultos de 60-64 años, los sujetos recibieron una dosis única de Prevenar 13 o de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. En el mismo estudio, otro grupo de adultos de 50-59 años y otro grupo de adultos de 18-49 años recibió una dosis única de Prevenar 13.

En la Tabla 4 se comparan los títulos medios geométricos (TMGs) de OPA, 1 mes después de la dosis, en adultos de 60-64 años que recibieron una dosis única de Prevenar 13 o de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos y en adultos de 50-59 años que recibieron una dosis única de Prevenar 13.

**Tabla 4: TMGs de OPA en adultos de 60-64 años que recibieron Prevenar 13 o vacuna antineumocócica polisacárida de 23serotipos (PPSV23) y en adultos de 50-59 años con Prevenar 13<sup>a,b,c</sup>**

	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13 50-59 años en relación con 60-64 años		Prevenar 13 en relación con PPSV23, 60-64 años	
	50-59 años N=350-384	60-64 años N=359-404	60-64 años N=367-402				
Serotipos	TMG	TMG	TMG	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)
1	200	146	104	1.4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1.0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1.4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1.4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1.7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1.6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1.4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1.5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1.6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1.1	(0, 86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1.4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1.2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1.3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

<sup>a</sup> La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.

<sup>b</sup> Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.

<sup>c</sup> Para el serotipo 6A<sup>†</sup>, que es específico de Prevenar 13, una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 2.

En los adultos de 60-64 años, los TMGs de OPA a Prevenar 13 fueron no inferiores a los inducidos con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos para los 12 serotipos comunes a ambas vacunas. Para 9 serotipos, los títulos de OPA fueron superiores de forma estadísticamente significativa en los que recibieron Prevenar 13.

En los adultos de 50-59 años, los TMGs de OPA a los 13 serotipos de Prevenar 13 fueron no inferiores a las respuestas a Prevenar 13 en adultos de 60-64 años. Para 9 serotipos, las respuestas inmunes estuvieron relacionadas con la edad, mostrando respuestas mayores, de forma estadísticamente significativa, los adultos del grupo de 50-59 años que los adultos de 60-64 años.

En todos los adultos a partir de los 50 años que recibieron una dosis única de Prevenar 13, los títulos de OPA al serotipo 6A fueron significativamente superiores que en adultos a partir de los 60 años que recibieron una dosis única de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos.

Un año después de la vacunación con Prevenar 13 los títulos de OPA habían descendido en comparación con los obtenidos un mes después de la vacunación, sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos se mantuvieron más altos que los niveles basales:

	TMGs de OPA - Niveles basales	TMGs de OPA- Niveles un año después de Prevenir 13
Adultos de 50-59 años no previamente vacunados con vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos	5 a 45	20 a 1234
Adultos de 60-64 años no previamente vacunados con vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos	5 a 37	19 a 733

En la tabla 5 se comparan los títulos medios geométricos (TMG) de OPA, un mes después de la dosis única de Prevenir 13 en los adultos de 18-49 años y en los adultos de 60-64 años.

<b>Tabla 5: TMG de OPA en los adultos de 18-49 años y 60-64 años que recibieron Prevenir 13<sup>a,b</sup></b>				
	<b>18-49 años N = 836-866</b>	<b>60-64 años N = 359-404</b>	<b>Adultos de 18-49 años en relación con los adultos de 60-64 años</b>	
<b>Serotipo</b>	TMG <sup>b</sup>	TMG <sup>b</sup>	Cociente de medias geométricas	(IC al 95% <sup>c</sup> )
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31, 5,31)

<sup>a</sup> La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.

<sup>b</sup> Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.

<sup>c</sup> Los intervalos de confianza (IC) del cociente son transformaciones inversas de un intervalo de confianza basado en la distribución t de Student de la diferencia media de los logaritmos de las mediciones.

En los adultos de 18-49 años, los TMG de OPA para los 13 serotipos de Prevenir 13 fueron no inferiores a las respuestas observadas en los adultos de 60-64 años de edad.

Un año después de la vacunación con Prevenir 13, los títulos de OPA habían descendido en comparación con los obtenidos un mes después de la vacunación; sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos se mantuvieron más altos que los niveles basales.

	TMG de OPA - niveles basales	TMG de OPA- niveles un año después de Prevenir 13
Adultos de 18-49 años no vacunados previamente con vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos	5 a 186	23 a 2948



*Adultos previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos*

Las respuestas inmunes a Prevenar 13 y a la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos se compararon en un ensayo directo en adultos a partir de los 70 años de edad, que habían recibido previamente una dosis única de vacuna antineumocócica polisacárida, al menos, 5 años antes de la vacunación del estudio.

En la Tabla 6 se comparan los TMGs de anticuerpos funcionales (OPA) obtenidos 1 mes después de la dosis en adultos a partir de 70 años de edad, previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida que recibieron una dosis única de Prevenar 13 o de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos.

<b>Tabla 6 - TMGs de OPA en adultos a partir de 70 años vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida que recibieron Prevenar 13 o vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (PPSV23)<sup>a,b,c</sup></b>				
	<b>Prevenar 13 N=400-426</b>	<b>PPSV23 N=395-445</b>	<b>TMGs de OPA con Prevenar 13 en relación con PPSV23</b>	
<b>Serotipos</b>	TMG de OPA	TMG de OPA	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A <sup>†</sup>	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)
<sup>a</sup> La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.				
<sup>b</sup> Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.				
<sup>c</sup> Para el serotipo 6A <sup>†</sup> , que es específico de Prevenar 13, una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 2.				

En los adultos vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida, al menos, 5 años antes de su inclusión en el estudio clínico, los TMGs de OPA a Prevenar 13 fueron no inferiores a las respuestas a la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos para los 12 serotipos comunes. Además, en este estudio se demostraron TMGs de OPA superiores, de forma estadísticamente significativa, para 10 de los 12 serotipos comunes. Las respuestas inmunes al serotipo 6A fueron superiores, de forma estadísticamente significativa, tras la vacunación con Prevenar 13 que tras la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos.

Un año después de la vacunación con Prevenar 13 en adultos a partir de los 70 años de edad, que habían sido vacunados previamente con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, al menos, 5 años antes de su inclusión en el estudio, los títulos de OPA habían descendido en comparación con los obtenidos un mes después de la vacunación, sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos se mantuvieron más altos que los niveles basales:

	TMGs de OPA - Niveles basales	TMGs de OPA- Niveles un año después de Prevenar 13
Adultos $\geq$ 70 años vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, al menos, 5 años antes	9 a 122	18 a 381

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se requiere la evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos con Prevenar 13 no revelaron riesgos especiales para los seres humanos según los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis única y a dosis repetidas, tolerancia local y toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

# 6. DATOS FARMACÉUTICOS

## 6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico  
Ácido succínico  
Polisorbato 80  
Agua para preparaciones inyectables

Para el adyuvante, ver sección 2.

## 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

## 6.3 Periodo de validez

3 años

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Prevenar 13 es estable a temperaturas de hasta 25°C durante cuatro días. Pasado este tiempo, Prevenar 13 debe ser utilizado o eliminado. Esta información pretende servir de guía a los profesionales sanitarios en caso de rotura de la cadena de frío.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión inyectable en un vial (de vidrio de tipo I) con un tapón de goma de clorobutilo gris sin látex y sellado con un dispositivo de cierre flip-off con cápsula de aluminio y tapa de polipropileno.

Presentaciones de 1, 5, 10, 25 y 50.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Durante la conservación, puede observarse un sedimento blanco y un sobrenadante transparente.

La vacuna debe agitarse hasta obtener una suspensión blanca homogénea y debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y/o variación del aspecto físico antes de la administración. No utilizar si el contenido tiene otro aspecto.

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/590/007  
EU/1/09/590/008  
EU/1/09/590/009  
EU/1/09/590/010  
EU/1/09/590/011

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 9 diciembre 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico.

Wyeth Biotech  
One Burtt Road  
Andover, MA 01810  
USA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle International Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Irlanda

Wyeth Pharmaceuticals, Division of Wyeth Holdings Corporation  
4300 Oak Park  
Sanford, NC 27330  
EEUU

Wyeth Pharmaceuticals, Division of Wyeth Holdings Corporation  
401 N. Middletown Road  
Pearl River, NY 10965  
EEUU

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

John Wyeth & Brother Ltd. (División de Wyeth Pharmaceuticals)  
New Lane  
Havant  
Hampshire PO9 2NG  
Reino Unido

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el artículo 114 de la Directiva 2001/83/EC, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

#### **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**  
**TEXTO DEL EMBALAJE EXTERIOR**

**Jeringa precargada, con o sin aguja, estuche de 1 ó 10**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prevenar 13 suspensión inyectable  
Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 dosis (0,5 ml) contiene 2,2 µg de polisacárido de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, y 4,4 µg del serotipo 6B.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Cloruro sódico, ácido succínico, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable  
1 dosis única (0,5 ml) en jeringa precargada con aguja aparte  
1 dosis única (0,5 ml) en jeringa precargada sin aguja  
10 dosis únicas (0,5 ml) en jeringas precargadas con aguja aparte  
10 dosis únicas (0,5 ml) en jeringas precargadas sin aguja

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intramuscular.  
Agitar bien antes de utilizar.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Prevenar 13 es estable a temperaturas de hasta 25°C durante cuatro días. Pasado este tiempo,

Prevenar 13 debe ser utilizado o eliminado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/590/002 – estuche de 1 con aguja aparte

EU/1/09/590/001 – estuche de 1 sin aguja

EU/1/09/590/004 – estuche de 10 con agujas aparte

EU/1/09/590/003 – estuche de 10 sin aguja

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**  
**TEXTO DEL EMBALAJE EXTERIOR**

**Jeringa precargada, con o sin aguja, estuche de 10 para estuche múltiple de 50 (5 x 10) (sin recuadro azul ["blue box"])**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prevenar 13 suspensión inyectable  
Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 dosis (0,5 ml) contiene 2,2 µg de polisacárido de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, y 4,4 µg del serotipo 6B.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Cloruro sódico, ácido succínico, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable  
Componente de un estuche múltiple compuesto de 5 estuches, cada uno con 10 dosis únicas (0,5 ml) en jeringas precargadas con agujas aparte.  
Componente de un estuche múltiple compuesto de 5 estuches, cada uno con 10 dosis únicas (0,5 ml) en jeringas precargadas sin aguja.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intramuscular.  
Agitar bien antes de utilizar.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Prevenar 13 es estable a temperaturas de hasta 25°C durante cuatro días. Pasado este tiempo,

Prevenar 13 debe ser utilizado o eliminado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/590/006 – estuche de 50 (5 x 10) con agujas aparte

EU/1/09/590/005 – estuche de 50 (5 x 10) sin aguja

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**  
**TEXTO DEL EMBALAJE EXTERIOR**

**Jeringa precargada, con o sin aguja, estuche múltiple de 50 (5 x 10) (etiqueta de la envoltura exterior que debe aplicarse sobre la lámina transparente, incluido el recuadro azul [“blue box”])**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prevenar 13 suspensión inyectable  
Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 dosis (0,5 ml) contiene 2,2 µg de polisacárido de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, y 4,4 µg del serotipo 6B.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Cloruro sódico, ácido succínico, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable  
Estuche múltiple compuesto de 5 estuches, cada uno con 10 dosis únicas (0,5 ml) en jeringas precargadas con agujas aparte.  
Estuche múltiple compuesto de 5 estuches, cada uno con 10 dosis únicas (0,5 ml) en jeringas precargadas sin aguja.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intramuscular.  
Agitar bien antes de utilizar.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Prevenar 13 es estable a temperaturas de hasta 25°C durante cuatro días. Pasado este tiempo,

Prevenar 13 debe ser utilizado o eliminado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/590/006 – estuche de 50 (5 x 10) con agujas aparte

EU/1/09/590/005 – estuche de 50 (5 x 10) sin aguja

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**  
**TEXTO DEL EMBALAJE EXTERIOR**

Vial

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Prevenar 13 suspensión inyectable en vial unidosis  
Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 dosis (0,5 ml) contiene 2,2 µg de polisacárido de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, y 4,4 µg del serotipo 6B.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Cloruro sódico, ácido succínico, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable  
1 vial unidosis (0,5 ml)  
5 viales unidosis (0,5 ml)  
10 viales unidosis (0,5 ml)  
25 viales unidosis (0,5 ml)  
50 viales unidosis (0,5 ml)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intramuscular.  
Agitar bien antes de utilizar.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Prevenar 13 es estable a temperaturas de hasta 25°C durante cuatro días. Pasado este tiempo,

Prevenar 13 debe ser utilizado o eliminado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/590/007 – estuche de 1 vial

EU/1/09/590/008 – estuche de 5 viales

EU/1/09/590/009 – estuche de 10 viales

EU/1/09/590/010 – estuche de 25 viales

EU/1/09/590/011 – estuche de 50 viales

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Jeringa precargada

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Prevenar 13 suspensión inyectable  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Agitar bien antes de utilizar.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 dosis (0,5 ml)

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**Etiqueta del vial**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Prevenar 13 suspensión inyectable en vial unidosis  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Agitar bien antes de utilizar.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 dosis (0,5 ml)

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Prevenar 13 suspensión inyectable

Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida)

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o personal de enfermería.
- Esta vacuna se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dársela a otras personas.
- Si usted o su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o personal de enfermería, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Prevenar 13 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciba Prevenar 13
3. Cómo se administra Prevenar 13
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Prevenar 13
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Prevenar 13 y para qué se utiliza

Prevenar 13 es una vacuna antineumocócica que se administra a:

- **niños desde 6 semanas a 17 años de edad:** para ayudar a protegerlos contra enfermedades tales como: meningitis (inflamación alrededor del cerebro), sepsis o bacteriemia (bacterias en el torrente sanguíneo), neumonía (infección en el pulmón) e infecciones de oído,
- **adultos de 18 años de edad o mayores:** para ayudar a prevenir enfermedades tales como: neumonía bacteriémica (infección del pulmón con bacterias en el torrente sanguíneo), bacteriemia (bacterias en el torrente sanguíneo) y meningitis (inflamación alrededor del cerebro), causadas por 13 tipos de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna actúa ayudando al cuerpo a fabricar sus propios anticuerpos, que le protegen a usted o a su hijo contra estas enfermedades.

#### 2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciba Prevenar 13

##### No se debe administrar Prevenar 13:

- si usted o su hijo es alérgico (hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los demás componentes, o a cualquier otra vacuna que contenga toxoide diftérico. Los principios activos y los demás componentes se enumeran en el apartado “Composición de Prevenar 13” en la sección 6.
- si usted o su hijo padece una infección grave con temperatura alta (más de 38°C). Si esto le sucede a usted o a su hijo, deberá posponerse la vacunación hasta que usted o su hijo se encuentre mejor. Una infección menor, como un resfriado, no debería suponer un problema. Sin embargo, consulte antes con su médico, farmacéutico o personal de enfermería.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o personal de enfermería antes de la vacunación:

- si usted o su hijo tiene o ha tenido en el pasado algún problema médico después de la administración de cualquier dosis de Prevenar o Prevenar 13, como una reacción alérgica o problemas al respirar.

- si usted o su hijo tiene problemas de sangrado o le aparecen cardenales con facilidad.
- si usted o su hijo tiene un sistema inmunitario debilitado (por ejemplo, por una infección por el VIH) podría no obtener todo el beneficio de Prevenar 13.

Como con cualquier vacuna, Prevenar 13 no protegerá al 100% de las personas que reciban la vacuna.

Prevenar 13 protegerá solamente contra infecciones de oído en niños causadas por los tipos de *Streptococcus pneumoniae* para los que se ha desarrollado la vacuna. No protegerá contra otros agentes infecciosos que pueden provocar infecciones de oído.

#### **Uso de Prevenar 13 con otros medicamentos/vacunas**

Su médico puede indicarle que antes de la administración de Prevenar 13 dé a su hijo paracetamol u otras medicinas que bajan la fiebre. Esto ayudará a reducir algunos de los efectos adversos de Prevenar 13.

Informe a su médico, farmacéutico o personal de enfermería si usted o su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o ha recibido recientemente otra vacuna.

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

#### **Prevenar 13 contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 miligramos) por dosis, es decir, esencialmente está "libre de sodio".

### **3. Cómo se administra Prevenar 13**

El médico o personal de enfermería inyectarán la dosis recomendada (0,5 ml) de la vacuna en un músculo de su brazo o del brazo o la pierna de su hijo.

#### Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad

Generalmente, su hijo debe recibir una serie inicial de tres inyecciones de la vacuna, seguidas de una dosis de refuerzo.

- La primera inyección puede administrarse a partir de las 6 semanas de edad.
- Todas las inyecciones deben administrarse separadas por un mínimo de un mes.
- Se administrará una cuarta inyección (de refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad.
- Se le indicará cuándo debe volver con su hijo para la siguiente inyección.

De acuerdo con las recomendaciones oficiales de su país, el profesional sanitario podría seguir un calendario alternativo. Por favor, pida más información a su médico, farmacéutico o personal de enfermería.

#### Lactantes, niños y adolescentes mayores de 7 meses de edad no vacunados

Los lactantes de **7 a 11 meses** de edad deben recibir dos inyecciones. Las inyecciones se administrarán separadas por un mínimo de un mes. Se administrará una tercera inyección en el segundo año de vida.

Los niños de **12 a 23 meses** de edad deben recibir dos inyecciones. Las inyecciones se administrarán separadas por un mínimo de dos meses.

Los niños de **2 a 17 años** deben recibir una única inyección.

### Lactantes, niños y adolescentes vacunados previamente con Prevenar

Los lactantes y niños que hayan recibido Prevenar previamente pueden recibir Prevenar 13 para completar la serie de inyecciones.

En el caso de los niños de **1 a 5 años** de edad vacunados previamente con Prevenar, su médico o personal de enfermería recomendará cuántas inyecciones de Prevenar 13 se precisan.

Los niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad deben recibir una inyección.

Es importante seguir las instrucciones del médico, farmacéutico o personal de enfermería de forma que su hijo complete la serie de inyecciones.

Si olvidara volver en el momento programado, consulte con su médico, farmacéutico o personal de enfermería.

### Adultos

Los adultos deben recibir una única inyección.

Informe a su médico, farmacéutico o personal de enfermería si ha recibido previamente una vacuna antineumocócica.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Prevenar 13, pregunte a su médico, farmacéutico o personal de enfermería.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todas las vacunas, Prevenar 13 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Los efectos adversos observados con Prevenar 13 en lactantes y niños (de 6 semanas a 5 años de edad) incluyen los siguientes:**

**Los efectos adversos más frecuentes** (los que pueden presentarse en más de 1 de 10 dosis de la vacuna) son:

- Disminución del apetito.
- Fiebre; irritabilidad; dolor, sensibilidad o dolor a la palpación en el lugar de vacunación, enrojecimiento, hinchazón o endurecimiento en el lugar de vacunación; somnolencia; sueño intranquilo.

**Los efectos adversos frecuentes** (los que pueden presentarse hasta en 1 de 10 dosis administradas de la vacuna) son:

- Fiebre de más de 39°C; sensibilidad o dolor a la palpación en el lugar de vacunación que interfiere con los movimientos de la extremidad, enrojecimiento, hinchazón o endurecimiento de 2,5 cm – 7 cm en el lugar de vacunación.

**Los efectos adversos poco frecuentes** (los que pueden presentarse hasta en 1 de 100 dosis de la vacuna) son:

- Vómitos; diarrea.
- Enrojecimiento, hinchazón o endurecimiento de más de 7 cm en el lugar de vacunación; llanto.

**Los efectos adversos raros** (los que pueden presentarse hasta en 1 de 1.000 dosis de la vacuna) son:

- Convulsiones (o ataques), incluidas las causadas por una temperatura alta.
- Episodio hipotónico con hiporrespuesta (colapso o estado similar al shock).

- Reacción alérgica (hipersensibilidad), incluidas hinchazón de la cara y/o los labios, dificultad para respirar.
- Erupción cutánea; urticaria o erupción parecida a la urticaria (ronchas).
- Rubor (sofoco).

Prevenar 13 proporciona protección frente a 13 tipos de la bacteria *Streptococcus pneumoniae* y sustituye a Prevenar que proporcionaba protección frente a 7 tipos.

**Los efectos adversos observados con Prevenar 13 en niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad) son los siguientes:**

**Los efectos adversos más frecuentes** (los que pueden presentarse en más de 1 de 10 dosis de la vacuna) son:

- Disminución del apetito.
- Irritabilidad, eritema en el lugar de vacunación; induración/tumefacción o dolor/dolor a la palpación; somnolencia; sueño deficiente; dolor en el lugar de vacunación (incluyendo alteración del movimiento).

**Los efectos adversos frecuentes** (los que pueden presentarse hasta en 1 de 10 dosis de la vacuna) son:

- Cefaleas.
- Vómitos, diarrea.
- Erupción (rash); urticaria o erupción similar a la urticaria.
- Pirexia.

**En la experiencia post-comercialización con Prevenar 13 en lactantes y niños de hasta 5 años de edad, se han observado los siguientes efectos adversos adicionales:**

- Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido el shock (colapso cardiovascular); angioedema (hinchazón de los labios, la cara o la garganta).
- Urticaria (ronchas), dermatitis (enrojecimiento e irritación de la piel) y prurito (picor) en el lugar de vacunación; rubor (sofoco).
- Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (linfadenopatía) cerca del lugar de vacunación, por ejemplo, debajo del brazo o en la ingle.
- Eritema multiforme (una erupción con manchas rojas que pican).

En bebés nacidos muy prematuros (a las 28 semanas de gestación o antes) pueden producirse intervalos más largos de lo normal entre respiraciones durante 2-3 días después de la vacunación.

**Los siguientes efectos adversos han sido observados con Prevenar 13 en adultos:**

**Los efectos adversos más frecuentes** (los que pueden presentarse en más de 1 de 10 dosis de la vacuna) son:

- Disminución del apetito; dolores de cabeza; diarrea; vómitos (en las personas entre 18 y 49 años de edad).
- Escalofríos; cansancio; erupción cutánea; dolor, enrojecimiento, hinchazón, endurecimiento o sensibilidad o dolor a la palpación en el lugar de vacunación que interfiere con el movimiento del brazo (dolor intenso/dolor a la palpación en el lugar de la vacunación en las personas de entre 18 y 39 años de edad y limitación importante del movimiento del brazo muy frecuente en las personas de entre 18 y 39 años).
- Empeoramiento o nuevo dolor en las articulaciones; empeoramiento o nuevo dolor en los músculos.
- Fiebre (en las personas de entre 18 y 29 años de edad).

**Los efectos adversos frecuentes** (los que pueden presentarse hasta en 1 de 10 dosis de la vacuna) son:

- Vómitos (en las personas de 50 años o mayores); fiebre.

**Los efectos adversos poco frecuentes** (los que pueden presentarse hasta en 1 de 100 dosis de la vacuna) son:

- Náuseas.
- Reacción alérgica (hipersensibilidad), incluido hinchazón de la cara y /o de los labios, dificultad para respirar.
- Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (linfadenopatía) cerca del lugar de vacunación, por ejemplo, debajo del brazo.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si usted o su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o personal de enfermería, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Prevenar 13**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Prevenar 13 es estable a temperaturas de hasta 25°C durante cuatro días. Pasado este tiempo, Prevenar 13 debe ser utilizado o eliminado. Esta información pretende servir de guía a los profesionales sanitarios en caso de rotura de la cadena de frío.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Prevenar 13**

Los principios activos son:

- 2,2 µg de polisacáridos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F
- 4,4 µg de polisacárido del serotipo 6B

Conjugados con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub> y adsorbidos en fosfato de aluminio (0,125 mg de aluminio).

Los demás componentes son cloruro sódico, ácido succínico, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

#### **Aspecto de Prevenar 13 y contenido del envase**

La vacuna es una suspensión inyectable blanca en una jeringa precargada de una sola dosis (0,5 ml). Presentaciones de 1 y 10, con o sin aguja, y un estuche múltiple con 5 estuches, cada uno de ellos con 10 jeringas precargadas, con o sin aguja.



## Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:  
Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

Fabricante responsable de la liberación de los lotes:  
Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire, PO9 2NG  
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**  
Pfizer s.r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 201 100

**Nederland**  
Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 6 405 328

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H  
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 914909900

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 1 58 07 3440

**România**  
Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

**Ísland**

Icepharma hf  
Simi: + 354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:**

Durante la conservación, puede observarse un sedimento blanco y un sobrenadante transparente.

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y/o un aspecto físico anormal; no utilizar en tales casos.

Agitar bien antes de utilizar hasta obtener una suspensión homogénea blanca.

Administrar toda la dosis.

Prevenar 13 es solamente para administración intramuscular. No administrar por vía intravascular.

Prevenar 13 no debe mezclarse con ninguna otra vacuna en la misma jeringa.

Prevenar 13 puede administrarse al mismo tiempo que otras vacunas infantiles; en tal caso, deberán utilizarse diferentes lugares de vacunación.

Prevenar 13 puede administrarse a adultos de 50 años de edad o mayores al mismo tiempo que la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## Prospecto: información para el usuario

### Prevenar 13 suspensión inyectable en vial unidosos

Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida)

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o personal de enfermería.
- Esta vacuna se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dársela a otras personas.
- Si usted o su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o personal de enfermería, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Prevenar 13 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciba Prevenar 13
3. Cómo se administra Prevenar 13
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Prevenar 13
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Prevenar 13 y para qué se utiliza

Prevenar 13 es una vacuna antineumocócica que se administra a:

- **niños desde 6 semanas a 17 años de edad:** para ayudar a protegerlos contra enfermedades tales como: meningitis (inflamación alrededor del cerebro), sepsis o bacteriemia (bacterias en el torrente sanguíneo), neumonía (infección en el pulmón) e infecciones de oído,
- **adultos de 18 años de edad o mayores:** para ayudar a prevenir enfermedades tales como: neumonía bacteriémica (infección del pulmón con bacterias en el torrente sanguíneo), bacteriemia (bacterias en el torrente sanguíneo) y meningitis (inflamación alrededor del cerebro), causadas por 13 tipos de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna actúa ayudando al cuerpo a fabricar sus propios anticuerpos, que le protegen a usted o a su hijo contra estas enfermedades.

#### 2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciba Prevenar 13

##### No se debe administrar Prevenar 13:

- *si usted o su hijo es* alérgico (hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los demás componentes, o a cualquier otra vacuna que contenga toxoide diftérico. Los principios activos y los demás componentes se enumeran en el apartado “Composición de Prevenar 13” en la sección 6.
- si usted o su hijo padece una infección grave con temperatura alta (más de 38°C). Si esto le sucede a usted o a su hijo, deberá posponerse la vacunación hasta que usted o su hijo se encuentre mejor. Una infección menor, como un resfriado, no debería suponer un problema. Sin embargo, consulte antes con su médico, farmacéutico o personal de enfermería.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o personal de enfermería antes de la vacunación:

- si usted o su hijo tiene o ha tenido en el pasado algún problema médico después de la administración de cualquier dosis de Prevenar o Prevenar 13, como una reacción alérgica o problemas al respirar.
- si usted o su hijo tiene problemas de sangrado o le aparecen cardenales con facilidad.

- si usted o su hijo tiene un sistema inmunitario debilitado (por ejemplo, por una infección por el VIH) podría no obtener todo el beneficio de Prevenar 13.

Como con cualquier vacuna, Prevenar 13 no protegerá al 100% de las personas que reciban la vacuna.

Prevenar 13 protegerá solamente contra infecciones de oído en niños causadas por los tipos de *Streptococcus pneumoniae* para los que se ha desarrollado la vacuna. No protegerá contra otros agentes infecciosos que pueden provocar infecciones de oído.

#### **Uso de Prevenar 13 con otros medicamentos/vacunas**

Su médico puede indicarle que antes de la administración de Prevenar 13 dé a su hijo paracetamol u otras medicinas que bajan la fiebre. Esto ayudará a reducir algunos de los efectos adversos de Prevenar 13.

Informe a su médico, farmacéutico o personal de enfermería si usted o su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o ha recibido recientemente otra vacuna.

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

#### **Prevenar 13 contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 miligramos) por dosis, es decir, esencialmente está "libre de sodio".

### **3. Cómo se administra Prevenar 13**

El médico o personal de enfermería inyectarán la dosis recomendada (0,5 ml) de la vacuna en un músculo de su brazo o del brazo o la pierna de su hijo.

#### Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad

Generalmente, su hijo debe recibir una serie inicial de tres inyecciones de la vacuna, seguidas de una dosis de refuerzo.

- La primera inyección puede administrarse a partir de las 6 semanas de edad.
- Todas las inyecciones deben administrarse separadas por un mínimo de un mes.
- Se administrará una cuarta inyección (de refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad.
- Se le indicará cuándo debe volver con su hijo para la siguiente inyección.

De acuerdo con las recomendaciones oficiales de su país, el profesional sanitario podría seguir un calendario alternativo. Por favor, pida más información a su médico, farmacéutico o personal de enfermería.

#### Lactantes, niños y adolescentes mayores de 7 meses de edad no vacunados

Los lactantes de **7 a 11 meses** de edad deben recibir dos inyecciones. Las inyecciones se administrarán separadas por un mínimo de un mes. Se administrará una tercera inyección en el segundo año de vida.

Los niños de **12 a 23 meses** de edad deben recibir dos inyecciones. Las inyecciones se administrarán separadas por un mínimo de dos meses.

Los niños de **2 a 17 años** deben recibir una única inyección.

### Lactantes, niños y adolescentes vacunados previamente con Prevenar

Los lactantes y niños que hayan recibido Prevenar previamente pueden recibir Prevenar 13 para completar la serie de inyecciones.

En el caso de los niños de **1 a 5 años** de edad vacunados previamente con Prevenar, su médico o personal de enfermería recomendará cuántas inyecciones de Prevenar 13 se precisan.

Los niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad deben recibir una inyección.

Es importante seguir las instrucciones del médico, farmacéutico o personal de enfermería de forma que su hijo complete la serie de inyecciones.

Si olvidara volver en el momento programado, consulte con su médico, farmacéutico o personal de enfermería.

### Adultos

Los adultos deben recibir una única inyección.

Informe a su médico, farmacéutico o personal de enfermería si ha recibido previamente una vacuna antineumocócica.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Prevenar 13, pregunte a su médico, farmacéutico o personal de enfermería.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todas las vacunas, Prevenar 13 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Los efectos adversos observados con Prevenar 13 en lactantes y niños (de 6 semanas a 5 años de edad) incluyen los siguientes:**

**Los efectos adversos más frecuentes** (los que pueden presentarse en más de 1 de 10 dosis de la vacuna) son:

- Disminución del apetito.
- Fiebre; irritabilidad; dolor, sensibilidad o dolor a la palpación en el lugar de vacunación, enrojecimiento, hinchazón o endurecimiento en el lugar de vacunación; somnolencia; sueño intranquilo.

**Los efectos adversos frecuentes** (los que pueden presentarse hasta en 1 de 10 dosis administradas de la vacuna) son:

- Fiebre de más de 39°C; sensibilidad o dolor a la palpación en el lugar de vacunación que interfiere con los movimientos de la extremidad, enrojecimiento, hinchazón o endurecimiento de 2,5 cm – 7 cm en el lugar de vacunación.

**Los efectos adversos poco frecuentes** (los que pueden presentarse hasta en 1 de 100 dosis de la vacuna) son:

- Vómitos; diarrea.
- Enrojecimiento, hinchazón o endurecimiento de más de 7 cm en el lugar de vacunación; llanto.

**Los efectos adversos raros** (los que pueden presentarse hasta en 1 de 1.000 dosis de la vacuna) son:

- Convulsiones (o ataques), incluidas las causadas por una temperatura alta.
- Episodio hipotónico con hiporrespuesta (colapso o estado similar al shock).

- Reacción alérgica (hipersensibilidad), incluidas hinchazón de la cara y/o los labios, dificultad para respirar.
- Erupción cutánea; urticaria o erupción parecida a la urticaria (ronchas).
- Rubor (sofoco).

Prevenar 13 proporciona protección frente a 13 tipos de la bacteria *Streptococcus pneumoniae* y sustituye a Prevenar que proporcionaba protección frente a 7 tipos.

**Los efectos adversos observados con Prevenar 13 en niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad) son los siguientes:**

**Los efectos adversos más frecuentes** (los que pueden presentarse en más de 1 de 10 dosis de la vacuna) son:

- Disminución del apetito.
- Irritabilidad, eritema en el lugar de vacunación; induración/tumefacción o dolor/dolor a la palpación; somnolencia; sueño deficiente; dolor en el lugar de vacunación (incluyendo alteración del movimiento).

**Los efectos adversos frecuentes** (los que pueden presentarse hasta en 1 de 10 dosis de la vacuna) son:

- Cefaleas.
- Vómitos, diarrea.
- Erupción (rash); urticaria o erupción similar a la urticaria.
- Pirexia.

**En la experiencia post-comercialización con Prevenar 13 en lactantes y niños de hasta 5 años de edad, se han observado los siguientes efectos adversos adicionales:**

- Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido el shock (colapso cardiovascular); angioedema (hinchazón de los labios, la cara o la garganta).
- Urticaria (ronchas), dermatitis (enrojecimiento e irritación de la piel) y prurito (picor) en el lugar de vacunación; rubor (sofoco).
- Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (linfadenopatía) cerca del lugar de vacunación, por ejemplo, debajo del brazo o en la ingle.
- Eritema multiforme (una erupción con manchas rojas que pican).

En bebés nacidos muy prematuros (a las 28 semanas de gestación o antes) pueden producirse intervalos más largos de lo normal entre respiraciones durante 2-3 días después de la vacunación.

**Los siguientes efectos adversos han sido observados con Prevenar 13 en adultos:**

**Los efectos adversos más frecuentes** (los que pueden presentarse en más de 1 de 10 dosis de la vacuna) son:

- Disminución del apetito; dolores de cabeza; diarrea; vómitos (en las personas entre 18 y 49 años de edad).
- Escalofríos; cansancio; erupción cutánea; dolor, enrojecimiento, hinchazón, endurecimiento o sensibilidad o dolor a la palpación en el lugar de vacunación que interfiere con el movimiento del brazo (dolor intenso/dolor a la palpación en el lugar de la vacunación en las personas de entre 18 y 39 años de edad y limitación importante del movimiento del brazo muy frecuente en las personas de entre 18 y 39 años).
- Empeoramiento o nuevo dolor en las articulaciones; empeoramiento o nuevo dolor en los músculos.
- Fiebre (en las personas de entre 18 y 29 años de edad).

**Los efectos adversos frecuentes** (los que pueden presentarse hasta en 1 de 10 dosis de la vacuna) son:

- Vómitos (en las personas de 50 años o mayores); fiebre.

**Los efectos adversos poco frecuentes** (los que pueden presentarse hasta en 1 de 100 dosis de la vacuna) son:

- Náuseas.
- Reacción alérgica (hipersensibilidad), incluido hinchazón de la cara y /o de los labios, dificultad para respirar.
- Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (linfadenopatía) cerca del lugar de vacunación, por ejemplo, debajo del brazo.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si usted o su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o personal de enfermería, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Prevenar 13**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Prevenar 13 es estable a temperaturas de hasta 25°C durante cuatro días. Pasado este tiempo, Prevenar 13 debe ser utilizado o eliminado. Esta información pretende servir de guía a los profesionales sanitarios en caso de rotura de la cadena de frío.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Prevenar 13**

Los principios activos son:

- 2,2 µg de polisacáridos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F
- 4,4 µg de polisacárido del serotipo 6B

Conjugados con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub> y adsorbidos en fosfato de aluminio (0,125 mg de aluminio).

Los demás componentes son cloruro sódico, ácido succínico, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

#### **Aspecto de Prevenar 13 y contenido del envase**

La vacuna es una suspensión inyectable blanca en un vial unidosis (0,5 ml). Presentaciones de 1, 5, 10, 25 y 50 viales.

## Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:  
Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

Fabricante responsable de la liberación de los lotes:  
Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire, PO9 2NG  
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**  
Pfizer s.r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 201 100

**Nederland**  
Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 6 405 328

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H  
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 914909900

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 1 58 07 3440

**România**  
Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500



**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

**Ísland**

Icepharma hf  
Simi: + 354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:**

Durante la conservación, puede observarse un sedimento blanco y un sobrenadante transparente.

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y/o un aspecto físico anormal; no utilizar en tales casos.

Agitar bien antes de utilizar hasta obtener una suspensión homogénea blanca.

Administrar toda la dosis.

Prevenar 13 es solamente para administración intramuscular. No administrar por vía intravascular.

Prevenar 13 no debe mezclarse con ninguna otra vacuna en la misma jeringa.

Prevenar 13 puede administrarse al mismo tiempo que otras vacunas infantiles; en tal caso, deberán utilizarse diferentes lugares de vacunación.

Prevenar 13 puede administrarse a adultos de 50 años de edad o mayores al mismo tiempo que la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.